

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D203/08, C07D203/04, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D203/08, C07D203/04, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 35-5474, B (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 May, 1960 (19.05.60) (Family: none)	57-62
X	JP, 35-8315, B (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 July, 1960 (01.07.60) (Family: none)	57-62
A	WO, 82/4043, A1 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.), 25 November, 1982 (25.11.82), & JP, 57-188548, A & JP, 58-8049, A & AU, 8283960, A & US, 4484003, A	1-56, 63-68
A	JP, 57-146751, A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.), 10 September, 1987 (10.09.87) (Family: none)	1-56, 63-68
A	GB, 847205, A (HOFFMANN-LA ROCHE, F., & C O., AKT. -GES.), 07 September, 1960 (07.09.60), & US, 3072636, A & DE, 1126879, A	1-56, 63-68
A	JP, 45-17420, A (Toa Gosei Chem. Ind. Co., Ltd.), 16 June, 1970 (16.06.70) (Family: none)	64-68
A	JP, 50-49227, A (Ajinomoto Co., Inc.),	64-68

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2001 (07.05.01)Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	01 May, 1975 (01.05.75) (Family: none)	
A	JP, 7-138281, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 May, 1995 (30.05.95) (Family: none)	64-68
A	Can.J.Chem., (1998), 76(6), p.738-50	51,52
A	J.Phys.Org.Chem., (1996), 9(6)p.341-7	51,52
A	JP, 11-171860, A (Sumitomo Chemical Company, Limited), 29 June, 1999 (29.06.99) (Family: none)	1-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The invention of claim 51 relates to compounds of formula (3); and the inventions of claims 1-15, 26-34, 50 and 52 relate to processes for preparing compounds of formula (3), processes for preparing related compounds by using compounds of formula (3) as the starting substance, and so on. Thus, the inventions have a common technical feature of relating to compounds of formula (3).

However, the inventions of claims 16-25 and 35-44 relate to processes for preparing compounds of formula (6); the inventions of claims 45-47 relate to processes for preparing compounds of formula (2); the inventions of claims 48-49 relate to processes for preparing compounds of formula (2) which have another technical feature; the inventions of claims 53-56 relate to compounds of formula (9); and the inventions of claims 57-68 relate to processes for crystallizing compounds of formula (6). Thus, the inventions have technical features different from that of the inventions relating to compounds of formula (3), and are different from each other in technical features.

Therefore, this international application includes six inventions, i.e., a group of inventions of claims 1-15, 26-34, and 50-52, a group of inventions of claims 16-25 and 35-44, a group of inventions of claims 45-47, a group of inventions of claims 48-49, a group of inventions of claims 53-56, and a group of inventions of claims 57-68, and does not comply with the requirement of unity of invention.

E P • U S

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)
[PCT 18 条、PCT 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 P-36587	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP01/01132	国際出願日 (日.月.年) 16.02.01	優先日 (日.月.年) 17.02.00
出願人 (氏名又は名称) 鐘淵化学工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT 18 条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 6 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第 I 欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している(第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT 規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

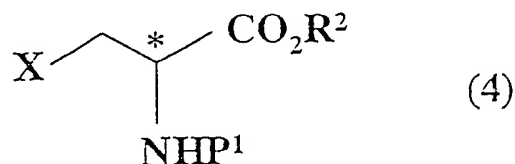
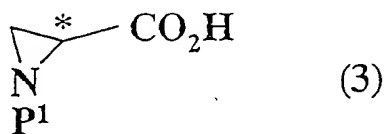
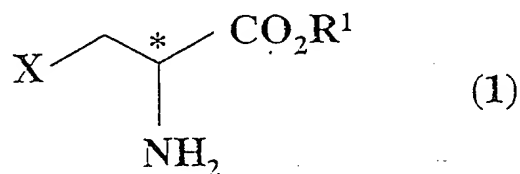
追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

光学活性な3-ハロアラニン誘導体(1)をN保護→環化、あるいは環化→N保護して、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性N-保護-アジリジンカルボン酸誘導体(3)を調製し、さらに有機金属試薬で処理するか、又は、光学活性な3-ハロアラニン誘導体をN保護して、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体(4)を調製し、さらに有機金属試薬で処理することにより、光学活性なアミノ酸誘導体を製造する。

この方法によれば、安価な原料から簡便な操作で天然及び非天然の光学活性アミノ酸を製造することができる。



(式中、Xはハロゲン原子を、R¹、R²は水素原子等を、*は不斉炭素を、P¹は2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D203/08, 203/04, C07D227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁷ C07D203/08, 203/04, C07D227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 35-5474, B (大日本製薬株式会社), 19. 5月. 1960 (19. 05. 60) (ファミリーなし)	57-62
X	JP, 35-8315, B (大日本製薬株式会社), 1. 7月. 1 960 (01. 07. 60) (ファミリーなし)	57-62
A	WO, 82/4043, A1 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.), 25. 11月. 1982 (25. 11. 82) & JP, 57-188548, A&JP, 58-8049, A& AU, 8283960, A&US, 4484003, A	1-56, 63-68

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 05. 01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 57-146751, A (三井東圧化学株式会社), 10. 9月. 1982 (10. 09. 82) (ファミリーなし)	1-56, 63-68
A	GB, 847205, A (HOFFMANN-LA ROCHE, F., & CO., AKT. - GES.), 7. 9月. 1960 (07. 09. 60) & US, 3072636, A & DE, 1126879, A	1-56, 63-68
A	J P, 45-17420, A (東亜合成化学工業株式会社), 1 6. 6月. 1970 (16. 06. 70) (ファミリーなし)	64-68
A	J P, 50-49227, A (味の素株式会社), 1. 5月. 19 75 (01. 05. 75) (ファミリーなし)	64-68
A	J P, 7-138281, A (武田薬品工業株式会社), 30. 5 月. 1995 (30. 05. 95) (ファミリーなし)	64-68
A	Can. J. Chem., (1998), 76(6), p. 738-50	51, 52
A	J. Phys. Org. Chem., (1996), 9(6)p. 341-7	51, 52
A	J P, 11-171860, A (住友化学工業株式会社), 29. 6月. 1999 (29. 06. 99) (ファミリーなし)	1-68

第II欄の続き

請求の範囲51に記載された発明は式(3)の化合物に関するものであり、請求の範囲1-15、26-34、50、52に記載された発明は、式(3)の化合物の製造方法、式(3)を出発物質とする関連する化合物の製造方法等、いずれも式(3)の化合物に関連する発明である点で、共通する技術的特徴を有する。

しかしながら、請求の範囲16-25、35-44に記載された発明は、式(6)の化合物の製造方法に関するもの、請求の範囲45-47に記載された発明は、式(2)の化合物の製造方法、請求の範囲48-49は、式(2)の別の技術的特徴を有する製造方法、請求の範囲53-56は式(9)の化合物、請求の範囲57-68は式(6)の化合物の晶析方法に関するものであり、これらは上記式(3)の化合物に関する発明とは異なる技術的特徴を有するものであり、また、互いに技術的特徴が異なるものである。

したがって、この出願は請求の範囲1-15、26-34、50-52と同16-25、35-44と同45-47と同48-49と同53-56と同57-68の6つの発明を包含するものであり、単一性を有しない。

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年8月23日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60795 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 203/08, 203/24, C07C 227/04,
227/10, 229/26, 311/19, C07B 53/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01132

(22) 国際出願日: 2001年2月16日 (16.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-039415 2000年2月17日 (17.02.2000) JP
特願2000-334391 2000年11月1日 (01.11.2000) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP];
〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島三丁目2番4号
Osaka (JP).

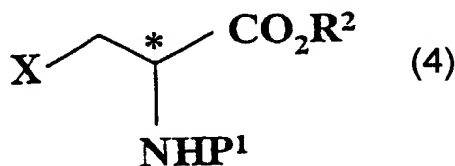
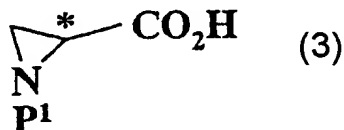
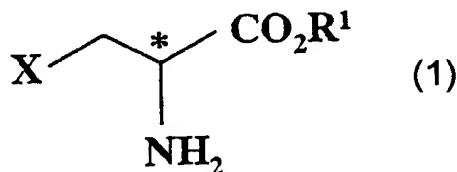
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 菅原昌信 (SUGAWARA, Masanobu) [JP/JP]; 〒262-0025 千葉県千葉市花見川区花園一丁目14番 11-307号 Chiba (JP). 藤井章雄 (FUJII, Akio) [JP/JP]; 〒676-0026 兵庫県高砂市高砂町沖浜町4番10-13号 Hyogo (JP). 大黒一美 (OKURO, Kazumi) [JP/JP]; 〒651-2103 兵庫県神戸市西区学園西町一丁目1番地の1-1303号 Hyogo (JP). 坂 泰宏 (SAKA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒674-0051 兵庫県明石市大久保町大窪 1085番地の3-404号 Hyogo (JP). 長嶋伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒676-0025 兵庫県高砂市西畑一丁目13番1-302号 Hyogo (JP). 井上健二 (INOUE, Kenji) [JP/JP]; 〒675-0039 兵庫県加古川市加古川町粟津82-2-501 Hyogo (JP). 武田俊弘 (TAKEDA, Toshihiro) [JP/JP]; 〒676-0078 兵庫県高砂市伊保一丁目3番25-E号 Hyogo (JP). 木下浩一 (KINOSHITA, Koichi) [JP/JP]; 〒675-0057 兵庫県加古川市東神吉町神吉475-28 Hyogo (JP). 諸島 忠 (MOROSHIMA, Tadashi) [JP/JP]; 〒676-0811 兵庫県高砂市竜山一丁目4番33号 Hyogo (JP). 布施佳秀 (FUSE, Yoshihide) [JP/JP]; 〒651-2243 兵庫県神戸市西区井吹台西町四

[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARING OPTICALLY ACTIVE AMINO ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 光学活性アミノ酸誘導体の製造法



(57) Abstract: An optically active amino acid derivative is prepared either by subjecting an optically active 3-haloalanine derivative (1) to N-protection followed by cyclization or cyclization followed by N-protection to prepare an optically active aziridinecarboxylic acid derivative (3) whose imino group is protected with 2- and/or 4-nitrated benzenesulfonyl and treating this derivative (3) with an organometallic reagent or by subjecting an optically active 3-haloalanine derivative to N-protection to obtain an optically active 3-haloalanine derivative (4) whose amino group is protected with 2- and/or 4-nitrated benzenesulfonyl and treating this derivative (4) with an organometallic reagent. According to such processes, natural and nonnatural optically active amino acids can be prepared from inexpensive raw materials through simple and easy operation. In said derivatives, X is halogen; R¹ and R² are each hydrogen or the like; * represents an asymmetric carbon atom; and P¹ is 2- and/or 4- nitrated benzenesulfonyl.

[続葉有]



丁目 26番地の 13 Hyogo (JP). 上田恭義 (UEDA, Yasuyoshi) [JP/JP]; 〒671-1227 兵庫県姫路市網干区和久 140番地の 15 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 弁理士 小栗昌平, 外(OGURI, Shohei et al.); 〒107-6028 東京都港区赤坂一丁目12番32号 アーク森ビル28階 栄光特許事務所 Tokyo (JP).

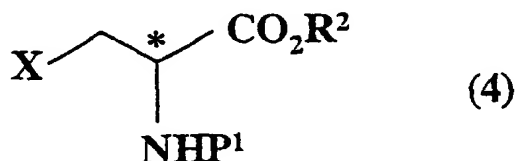
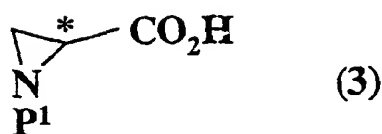
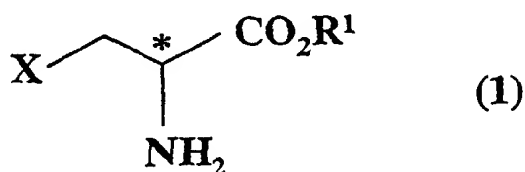
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,

[続葉有]

(57) 要約:

光学活性な 3-ハロアラニン誘導体 (1) を N 保護 → 環化、あるいは環化 → N 保護して、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性 N-保護-アジリジンカルボン酸誘導体 (3) を調製し、さらに有機金属試薬で処理するか、又は、光学活性な 3-ハロアラニン誘導体を N 保護して、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基で保護された光学活性 N-保護-3-ハロアラニン誘導体 (4) を調製し、さらに有機金属試薬で処理することにより、光学活性なアミノ酸誘導体を製造する。

この方法によれば、安価な原料から簡便な操作で天然及び非天然の光学活性アミノ酸を製造することができる。



(式中、X はハロゲン原子を、R¹、R² は水素原子等を、* は不斉炭素を、P¹ は 2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。)



DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開 類:
— 国際調査報告

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

光学活性アミノ酸誘導体の製造法

5 技術分野

本発明は、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な光学活性アミノ酸誘導体、光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸、及び、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体、更に、これらの塩の製法に関する。

10 背景技術

光学活性な天然又は非天然アミノ酸誘導体には、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な化合物が数多く知られており、それらの効率的な製造法の開発は今もなお重要な課題である。有力な方法の一つとして、光学活性なセリンの β 位のOH基を活性化し、求核剤もしくは親電子剤と反応させる方法がいくつか報告されている。

例えば、

(一) 光学活性N-トシル-アジリジン-2-カルボン酸誘導体とトリメチルシリルアセチレンのリチウムアセチリドを反応させる方法 (Tetrahedron Lett. 36巻、151、(1995))

20 (二) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルと求核剤の反応により3位を置換する方法 (Tetrahedron, 41巻、1833 (1985))

(三) 光学活性N-保護-3-ヨード-アラニンエステルを有機亜鉛化合物とした後、求電子試薬と反応させる方法 (J. O. C. 57巻、3397 (1992))

(四) セリン誘導体より β -ラクタム誘導体又はサルファアミデート誘導体を製造し求核試薬を反応させる方法 (J. Am. Chem. Soc. 107巻、7105 (1985))

25 (五) セリン誘導体から光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸エステルを合成し、有機銅試薬を反応させる方法 (特開平7-252202号公報) 等が挙げられる。

また、アジリジン-2-カルボン酸を製造する方法として、3-ハロアラニンまたはそのエステル、或いはこれらの鉍酸塩を、水または含水有機溶媒中、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、或いはアンモニア水で処理する方法（特公昭60-39357号公報）が知られている。

- 5 しかしながら、光学活性なセリンの β 位のOH基を活性化し、求核剤もしくは親電子剤と反応させる方法において、上記（一）の方法は、大過剰の金属アセチリド試薬が必要でありかつ低収率であることから、工業的に有利な方法ではない。更に、多段階で基質を合成する必要がある、煩雑である。

- 10 また、（二）から（五）の方法も、いずれも多段階で基質を合成することが必要であり煩雑である。更に、生成物の光学純度を維持するためには、求核剤として塩基性の低い有機銅試薬を低温で反応させることが必要であり、なおかつ部分的なラセミ化を避けることができない。また、官能基選択性も不十分でありエステル基とも反応した生成物が副生する。

- 15 以上のように、いずれの方法も光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の工業的製法としては解決すべき課題を有しており、高価な試薬及び煩雑な操作を必要としない、工業的に実施可能な光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体の製造法の開発が望まれていた。

- 20 更に、上記のアジリジン-2-カルボン酸の製造法については、その操作及び分析法が上記公報の実施例に記載されているが、本発明者らが適切な分析法を確立した上で、詳細に追試したところ、記載されている収率を得るのは非常に難しく、工業的規模で効率的にアジリジン-2-カルボン酸を製造する上で大きな問題があることも分かった。

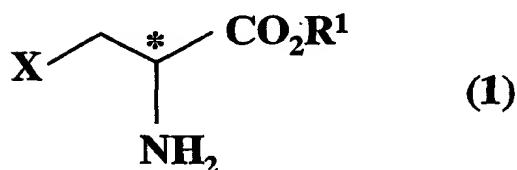
発明の開示

- 25 本発明者らは、上記に鑑み、容易に入手可能な光学活性3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性3-クロロアラニン誘導体を原料に用いて、効率的に光学活性天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造する方法について鋭意検討した結果、光学活性3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性3-クロロアラニン誘導体を用いて、2位及び／又は4位がニトロ基で置換されたベンゼンスルホニル基でアミ

ノ基が保護された光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体、又は、2位及び／又は4位がニトロ基で置換されたベンゼンスルホニル基でアミノ基が保護された光学活性3-ハロアラニン誘導体を経由することにより、極めて効率的に且つ高い光学純度で、天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造できることを見いだした。

- 5 更に、光学活性3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性3-クロロアラニン誘導体を原料に用いて、効率的に光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体を製造する方法について鋭意検討した結果、光学活性3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性3-クロロアラニン誘導体を用いて、所定の塩基性条件下、反応を行うことにより、極めて収率よく、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体
- 10 を製造できることを見いだした。

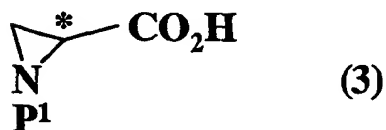
すなわち、本発明は、下記式(1)



- (式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R¹は、水素原子、又は、-CO₂R¹で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基を表す。*は、不整炭素の位置を表す。)
- 15 表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を、塩基存在下、分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(2)



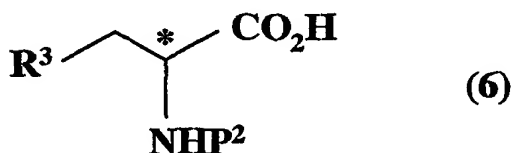
- (式中、*は、前記と同じ。R²は、前記R¹と同義である。)で表される光学活
- 20 性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、2位の立体配置を保ったまま製造し、次いでアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(3)



(式中、*は、前記と同じ。P¹は、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造し、更に、下記式(5)

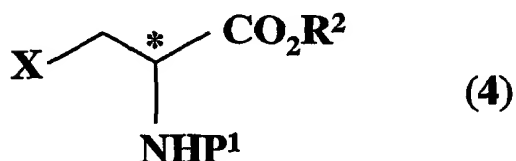


- 5 (式中、R³は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置換基を有してもよいアルケニル基、又は炭素数2～30の置換基を有してもよいアルキニル基を表し、Mは、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子を含む原子団、又は、亜鉛原子を含む原子団を表す。) で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことからなる、下記式(6)
- 10



(式中、R³及び*は、前記と同じ。P²は、前記P¹又は水素原子を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法である。

- 15 また、本発明は、上記式(1)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じてエステル加水分解することにより、下記式(4)

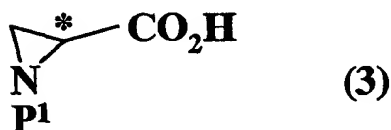


- (式中、X及び*は、前記と同じ。R²は、前記R¹と同義である。P¹は、前記式(3)のP¹と同じ。) で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、これを塩基存在下、分子内環化させ、必要に応じてエステル加水分解することにより、上記式(3)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造し、更に、これを上記式(5)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことからなる、上記式(6)
- 20
- 25 で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

また、本発明は、上記式（１）で表される光学活性３－ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じてエステル加水分解することにより、上記式（４）で表される光学活性Ｎ－保護－３－ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、これを上記式（５）で表される有機金属試薬と処理し、必要に応じ脱保護及び／又はエステル加水分解することによる、上記式（６）で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

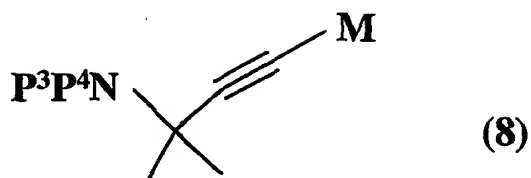
更に、本発明は、上記式（１）で表される光学活性３－ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、上記式（２）で表される光学活性アジリジン－２－カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物を用い、水存在下、７０℃以上の温度で分子内環化反応を行い、必要に応じてエステル加水分解することの特徴とする、光学活性アジリジン－２－カルボン酸誘導体又はその塩の製造法でもあり、又、本発明は、上記式（１）で表される光学活性３－ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、上記式（２）で表される光学活性アジリジン－２－カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアミンを用いて分子内環化反応を行い、必要に応じてエステル加水分解することの特徴とする、光学活性アジリジン－２－カルボン酸誘導体又はその塩の製造法でもある。

尚、上記式（３）で表されるＮ－保護－アジリジン－２－カルボン酸又はその塩は、本発明者らにより光学活性アミノ酸誘導体製造における有用性が確認された新規化合物である。すなわち、本発明は、下記式（３）

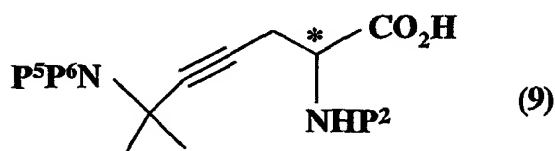


（式中、 P^1 は、２位及び／又は４位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。＊は、不整炭素の位置を表す。）で表される光学活性Ｎ－保護－アジリジン－２－カルボン酸又はその塩でもある。

また、上記式（３）で表される光学活性Ｎ－保護－アジリジン－２－カルボン酸又はその塩に、下記式（８）



- (式中、Mは、アルカリ金属、ハロゲン化アルカリ金属を含む原子団、又は、ハロゲン化亜鉛を含む原子団を表す。P³及びP⁴は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってアミノ基の保護基を表す。) で表される金属アセチリドを反応させて生じる、下記式 (9)



- (式中、P⁵及びP⁶は、独立して、それぞれ、前記P³及びP⁴と同義である。P³及びP⁴は、独立して、水素原子若しくはアミノ基の保護基を表すか、又は、一緒になってアミノ基の保護基を表す。P²は、前記P¹又は水素原子を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩は、天然又は非天然アミノ酸誘導体を製造するうえで特に有用な新規化合物である。すなわち、本発明は、上記式 (9) で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩でもある。

図面の簡単な説明

- 第1図は、本発明の光学活性アミノ酸誘導体の製造法を概略的に示すスキームである。

発明を実施するための最良の形態

以下に本発明を詳細に説明する。本発明は、第1図に概略的に示されている。

- まず、工程 (a) について説明する。

本工程では、式 (1) で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体 (化合物 (1) と称する) 又はその塩を、塩基の存在下に分子内環化し、必要に応じエステル加水分解することにより、2位の立体配置を保持したまま、式 (2) で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体 (化合物 (2) と称する) 又はそ

の塩を調製する。

上記化合物(1)において、Xは、ハロゲン原子を表し、例えば、具体的には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、好ましくは塩素原子である。又、R¹は、水素原子、又は、-CO₂R¹で表される構造に含まれることに

よって、カルボキシ基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基を表す。上記1価の有機基としては、カルボキシ基を保護する効果を持つものであれば特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス第2版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ (JOHN WILEY & SONS) 出版 (1991年) 等に記載されている保護基等から選ぶことができる。例えば、アルキル基、アラルキル基等を挙げることができるが、一般的には、低級アルキル基、ベンジル基等が好ましく用いられる。特に、炭素数1~4の低級アルキル基が好ましく、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基等が好適であり、なかでも、メチル基、エチル基が好適であり、とりわけ、メチル基が好適である。

従って、化合物(1)としては、例えば、L-3-クロロアラニン、D-3-クロロアラニン、L-3-ブロモアラニン、D-3-ブロモアラニン、L-3-ヨードアラニン、D-3-ヨードアラニン等の光学活性3-ハロアラニン、及び、これらのメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル等の炭素数1~4の低級アルキルエステル等を含むアルキルエステルやベンジルエステル等を含むアラルキルエステルなど、種々の光学活性3-ハロアラニンエステルを挙げることができる。なかでも、好ましくは、L-3-クロロアラニンやそのエステル(例えば、L-3-クロロアラニンメチルエステル等)であり、特に好ましくは、L-3-クロロアラニンである。

25 これらの化合物は種々の方法で製造することができ、例えば、好ましい化合物であるL-3-クロロアラニンは、L-セリンをクロル化することにより容易に製造できるし（国際公開公報WO99/33785参照）、又、L-セリンをメチルエステル化、次いでクロル化した後、エステル加水分解することによっても製造できる。また、好ましい化合物であるL-3-クロロアラニンメチルエステ

ルは、L-セリンをクロル化することにより、L-3-クロロアラニンに変換した後、これをメチルエステル化することにより製造することができるし、又、L-セリンをメチルエステル化した後、クロル化することによっても製造することができる。

- 5 上記化合物(1)の塩としては、特に制限されず、化合物(1)が光学活性3-ハロアラニンである場合、すなわち、式(1)において R^1 が水素原子である場合は、化合物(1)と酸との塩、或いは、化合物(1)と塩基との塩を用いることができ、又、化合物(1)が光学活性3-ハロアラニンエステルである場合、すなわち、式(1)において R^1 がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合は、化合物(1)と酸との塩を用いることができる。

- 15 上記化合物(2)の塩としては、特に制限されず、化合物(2)が光学活性アジリジン-2-カルボン酸である場合、すなわち、式(2)において R^1 が水素原子である場合は、化合物(2)と酸との塩、或いは、化合物(2)と塩基との塩であることができ、又、化合物(2)が光学活性アジリジン-2-カルボン酸エステルである場合、すなわち、式(2)において R^2 がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合は、化合物(2)と酸との塩であることができる。

- 20 上記化合物(1)又は(2)と酸との塩としては、特に限定されないが、例えば、塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩；蟻酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、クロロ酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、フルオロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。一般に、塩酸塩等の無機酸塩が好適に用いられる。

- 25 また、上記化合物(1)又は(2)と塩基との塩としては、特に限定されないが、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩、ピリジン塩、アニリン塩等のアミン塩；無置換アンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩、テトラエチルアンモニ

ウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩やアミン塩が好ましく、特に、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩が好ましい。

尚、後述する化合物においても、その塩とは、特にことわりのない限り上記と同様の酸との塩、或いは塩基との塩を表す。

化合物（２）における塩の種類は、化合物（１）における塩の種類と、同じであってもよく、又、異なってもよいが、本反応は塩基存在下に実施されることと化合物（２）が酸性条件では安定性が低下する傾向にあることから、一般に、化合物（２）は、上記の酸との塩であるよりも、遊離状態であるか、又は、上記の塩基との塩であるのが好ましい。なかでも、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩やアミン塩が好ましく、特に、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、トリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩が好ましい。

言うまでもなく、反応終了後、別途、酸又は塩基を使用して、所望の塩を形成させる、或いは、所望の塩に変換することもできるし、また、遊離状態に変換することもできる。

なお、遊離状態とは、該化合物が他の塩基性化合物と結合しておらず、したがって、該化合物が塩基との塩において存在する金属イオンやアンモニウムイオン等の陽イオンが水素イオンで置換された状態又はものを意味する。

本工程において、環化反応は塩基の存在下に行う。塩基としては、特に限定されないが、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド；n-ブチルリチウム等の有機リチウ

ム；リチウムジイソプロピルアミド等の有機リチウムアミド；マグネシウムジイソプロピルアミド等の有機マグネシウムアミド；*n*-ブチルマグネシウムクロリド、*tert*-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニヤール試薬；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジイソプロピルアミン、ジェチルアミン、イソプロピルアミン、*n*-ブチルアミン、ピリジン、アニリン等のアミン；水酸化アンモニウム（又は、アンモニア）、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラメチルアンモニウム等の水酸化アンモニウム塩類等を挙げることができる。なかでも、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物やアミンが好ましく、特に、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジイソプロピルアミン、イソプロピルアミン等のアミンが好ましい。尚、好適な塩基の種類は、後述する反応溶媒の種類により適宜選択できる。

塩基の使用量は、使用する化合物（１）が遊離状態であるか、上記の塩であるかによって異なる。遊離状態の化合物（１）に対しては、式（１）における R^1 、及び、式（２）における R^2 がともに水素原子である場合は、一般に２当量以上使用するのが好ましく、又、 R^1 及び R^2 がともにカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる１価の有機基である場合は、一般に１当量以上使用するのが好ましい。また、式（１）における R^1 がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる１価の有機基であって、式（２）における R^2 が水素原子である時は、一般に２当量以上使用するのが好ましい。使用する塩基量の上限は、経済性、次反応に用いる場合の都合の良さ等を考慮して、一般に１０当量以下であり、好ましくは５当量以下である。尚、言うまでもなく、分子内環化反応に加えて、エステル加水分解を同時に行う場合は、形成したカルボキシル基が１当量の塩基を消費するため、一般に、１当量以上多く使用するのが好適である。

用いる塩基量をより具体的に説明すると、例えば、遊離の３-ハロアラニンを用いる場合は一般に２当量以上であり、３-ハロアラニン塩酸塩を用いる場合は一般に３当量以上であり、３-ハロアラニンリチウム塩を用いる場合は１当量以

上である。また、例えば、遊離の 3-ハロアラニンメチルエステルを用いて分子内環化反応を行う場合は一般に 1 当量以上であり、3-ハロアラニンメチルエステル塩酸塩を用いて分子内環化反応を行う場合は一般に 2 当量以上であるが、本反応においてエステル加水分解も併せて行うことにより、式 (2) において、R²が水素原子である化合物 (2) を得る時は、例えば、遊離の 3-ハロアラニンメチルエステルを用いる場合は一般に 2 当量以上であり、3-ハロアラニンメチルエステルの塩酸塩を用いる場合は一般に 3 当量以上である。

反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。本反応は、なかでも、水存在下に実施するのが好ましい。従って、水中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うのが好ましく、なかでも、水中、又は、水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中で行うのが好ましい。

反応温度は、一般に 0℃以上であるが、反応速度の観点から、通常は 20℃以上である。上限は、その反応系における溶媒の沸点である。

反応は、試剤の混合終了後、通常 24 時間以内、好ましくは 10 時間以内、より好ましくは 5 時間以内に完了させることができる。

本反応においては、塩基性条件下、生成した上記化合物 (2) は安定であるが、上記化合物 (2) が生成する過程で、上記化合物 (1) からハロゲン化水素が脱離したオレフィン化合物、或いは、その類似物・類縁物等が副生する傾向にある。これら副生物の形成を最小化して化合物 (2) 又はその塩をの収率を最大化するためには、限られた反応条件で反応を実施することが必要であり、特に以下の 2 つの方法が好適である。

方法 1：ひとつは、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属

水酸化物を用い、水存在下、70℃以上で反応を行う方法である。この方法で用いる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等を用いることができるが、なかでも水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物が好適である。これら金属水酸化物は、他の塩基等を水と接触させることによって形成させてもよい。反応は、水溶液中で実施するのが好ましいが、言うまでもなく、悪影響のない範囲で有機溶媒を含んでいてもよい。反応時の濃度は、溶媒に対する化合物(1)の濃度として、通常10W/V%以下であるが、好ましくは7.5W/V%以下、とりわけ5W/V%以下が好ましい。反応温度は、通常70℃以上であるが、好ましくは80℃以上、より好ましくは90℃以上である。反応温度の上限は、反応系における沸点である。

本方法においては、化合物(1)又はその塩を速やかに分子内環化反応に適した上記の塩基性条件下におくのが好ましく、工業的規模での生産においては、ある程度の操作時間を要することから、上記塩基の水溶液中に、上記化合物(1)又はその塩を添加するのが好ましい。従って、最も簡便で好ましいのは、上記の好ましい温度に維持した上記塩基水溶液に、上記化合物(1)又はその塩を添加する態様である。この場合、一般に、塩基は、最初から全量を加えておくのが好ましい。必要に応じ、塩基を、分割添加、又は、連続添加することもできるが、この場合、通常、化合物(1)と塩基との前記の好ましい量比を維持するのがよい。使用するアルカリ金属水酸化物の塩基量は、 R^1 が水素原子である遊離状態の上記化合物(1)に対して2当量以上4当量未満、一般に2~3当量で好適に反応を進行させることができる。

尚、上記のように反応時の化合物(1)の濃度は低い方が好ましいが、このことにより、必ずしも反応の仕上がり時の化合物(2)またはその塩の濃度が制限されるわけではない。反応終了後、その反応液に化合物(1)又はその塩、及び、必要に応じて塩基を追加して反応を繰り返すことによって、化合物(2)またはその塩の反応の仕上がり濃度を高めることができる。

方法2：もうひとつの方法は、塩基として上記アミンを用いる方法である。アミンとしては特に限定されないが、例えば、3級アミンとしてはトリエチルアミ

ンやジイソプロピルエチルアミン等、2級アミンとしてはジイソプロピルアミンやジシクロヘキシルアミン等、1級アミンとしてはイソプロピルアミンやブチルアミン等のアミンを用いるのが好適であり、一般に脂肪族アミンが好ましく用いられる。これらアミンの使用が、副生物の形成を最小化するのに大きく寄与する。

- 5 この場合は、上記アミンと上記化合物(1)又はその塩との接触方法は特に制限されない。言うまでもなく、上記アミンは、分割添加、又は、連続添加することもできる。反応は前記のように水中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中、好ましくは水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中で行うのが好適である。反応温度は、通常20℃以上、好ましくは30℃以上、より好ましくは40℃以上で
- 10 あり、上限は、反応系における沸点である。一般に、50℃前後の温度で好適に実施できる。尚、反応濃度は、特に制限されないが、溶媒(好ましくは、水)に対する化合物(1)の濃度として、通常50w/v%以下であるが、好ましくは30w/v%以下であり、とりわけ20w/v%以下である。一般に1~30w/v%、好ましくは3~20w/v%程度で実施できる。

- 15 上記方法1は、光学活性3-ハロアラニン又はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造する方法、或いは、光学活性3-ハロアラニンエステル又はその塩を分子内環化するとともにエステル加水分解も行つて光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造する方法として、好適に使用することができるが、特に光学活性3-ハロアラニン又は
- 20 はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造する方法として使われている。

また、上記方法2は、光学活性3-ハロアラニン又はその塩を分子内環化することにより光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を製造する方法として好適に使用することができる。

- 25 上記方法1及び方法2によれば、高収率で、上記化合物(2)又はその塩を製造することができるが、工業的規模での製造に際して、操作のフレキシビリティ、運転管理の容易さ、及び、ミスオペレーションの防止等に優れ、しかも極めて高収率で上記化合物(2)又はその塩を製造することができる等の観点から、とりわけ、方法2が好適である。

尚、上記方法により得られた光学活性アジリジン-2-カルボン酸エステル又はその塩は、言うまでもなく、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、光学活性アジリジン-2-カルボン酸又はその塩に導くことができる。

- 5 上記方法で得られた化合物(2)又はその塩は、反応液のまま、次工程に用いてもよく、又、結晶として単離して、次工程に用いてもよい。

- 特に、上記光学活性アジリジン-2-カルボン酸(式(2)において、 R^2 が水素原子である化合物(2))は、そのリチウム塩として、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中(すなわち、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒とする混合溶媒中)で晶析することにより、上記リチウム塩の結晶として好適に単離・精製することができる。この場合、例えば、上記方法1において、塩基として水酸化リチウム等の塩基性のリチウム化合物を用い、反応後、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、晶析するのが好ましく、また、上記方法2において、反応後、水酸化リチウム等の塩基性のリチウム化合物を添加することによりリチウム塩を形成させ、必要に応じ、遊離のアミンを水と相溶性のない有機溶媒で洗浄した後、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、晶析するのが好ましい。
- 10
15

- 上記の塩基性のリチウム化合物としては、例えば、水酸化リチウム、炭酸リチウム、リチウムメトキシド、リチウムエトキシド、水素化リチウム等を挙げることができるが、取り扱い易さ、安価であること等の観点から、好ましくは、水酸化リチウムである。
- 20

- 前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、メタノール、エタノールが好ましく、なかでもメタノール、エタノールが好ましく、とりわけエタノールが好ましい。
- 25

上記光学活性アジリジン-2-カルボン酸（式（2）において、 R^2 が水素原子である化合物（2））のリチウム塩は、水に対する溶解度が高いので、析出量を増大させるためには、共存する水量を少なくする、上記の水と相溶性のある有機溶媒と水との容量比を1以上にする、最終冷却温度を低温、好ましくは10℃以下、より好ましくは0℃以下に保つことが好ましい。

晶析に際しては、予め、不純物除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができる。

析出した上記のリチウム塩は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧（真空）下に、乾燥することができる。

10 尚、アジリジン-2-カルボン酸（式（2）において、 R^2 が水素原子である化合物（2））は、酸性条件下では必ずしも安定ではないので単離あるいは次工程での使用に際し中性から塩基性、好ましくは塩基性で取り扱うことが好ましい。

次に、工程（b）について説明する。

本工程では、前記の化合物（2）又はその塩を、アミノ基保護剤と反応させ、
15 必要に応じエステル加水分解することにより、式（3）で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸（化合物（3）とも称する）又はその塩を調製する。

化合物（3）において、 P^1 は、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基を表す。具体的には、例えば、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、2,4-ジニトロベンゼンスルホニル基が挙げられ、好ましくは、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基である。

化合物（3）の塩は、化合物（1）及び（2）の項で述べた酸との塩、あるいは塩基との塩であり、本工程においては、化合物（2）における塩の種類と同じ
25 であってもよく、又、異なってもよい。本工程で用いる化合物（2）の塩としては、例えば、前記の塩基との塩を挙げることができ、好ましくは、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩やトリエチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジイソプロピルアミン塩、イソプロピルアミン塩等のアミン塩等を挙げることができる。

本工程で使用するアミノ基保護剤としては、2位及び／又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基をアミノ基に導入できる試剤であれば特に限定されないが、好ましくは2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロライドが挙げられ、更に好ましくは2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライドである。

上記保護剤の使用量は、化合物(2)に対して、1当量以上あればよいが、経済性等を考慮し、約1当量使用するのが好適である。

上記保護剤の使用に際しては、一般に、塩基を併用するのが好ましい。塩基としては、特に限定されず、工程(a)で使用する塩基と同様の塩基が使用できる。好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の3級アミン等のアミンを用いることができる。この場合、本反応は、一般に、弱塩基性条件下で行うのが好ましい。pHを指標にする場合は、一般に、およそpH9~11で行うのが好適である。

反応に必要な塩基の量は、用いる化合物(2)が遊離状態であるか、上記の様な塩であるかによって異なるが、遊離状態の化合物(2)に対しては、式(2)における R^2 が水素原子である場合は、一般に2当量以上使用するのが好ましく、又、式(2)における R^2 が、カルボキシ基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合においては、一般に1当量以上使用するのが好ましい。使用する塩基量の上限は、特に制限されないが、経済性、次工程に用いる場合の都合の良さ等を考慮して、一般に10当量以下であり、通常5当量以下である。尚、言うまでもなく、エステル加水分解を同時に行う場合は、形成したカルボン酸が1当量の塩基を消費するため、一般に、約1当量以上多く使用するのが好適である。

反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフ

ラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

- 5 本反応は、水中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で好適に実施することができる、工程(a)で得られた化合物(2)の反応液を用いるのが簡便で好都合である。なかでも、上記の水と相溶性のある有機溶媒と水との混合溶媒中、例えば、アセトンと水の混合溶媒中で好適に実施することができる。

- 10 反応温度は、一般に反応系の凝固点〜約80℃で実施できるが、下限は通常20℃、上限は通常50℃以下、収率向上の観点から、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下、とりわけ0℃以下が好ましい。

反応は、試剤の混合終了後、通常10時間以内、好ましくは5時間以内、より好ましくは3時間以内に完了させることができる。

- 15 尚、化合物(2)において、 R^2 がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合においては、上記反応と同時にエステル加水分解を行ってもよく、又、上記反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、化合物(3)に導いてもよい。

- 20 こうして生成する化合物(3)は、前記のような塩として取得してもよいし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、抽出、濃縮、溶媒置換等の単離(分離)操作を行って、遊離の化合物(3)を含有する有機溶媒の溶液として取得してもよい。尚、化合物(3)の上記単離(分離)に際しては、化合物(3)の安定性の面から、その単離(分離)操作を、50℃以下、特に40℃以下で行うのが好ましい。

- 25 尚、上記化合物(3)は、本発明者らにより光学活性アミノ酸誘導体の製造における有用性が確認された新規化合物である。

次に、工程(c)について説明する。

本工程では、前記の化合物(1)又はその塩を、アミノ基保護剤と反応させ、必要に応じエステル加水分解することにより、式(4)で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体(化合物(4)とも称する)又はその塩を調製す

る。

化合物(4)において、Xは化合物(1)と同様であり、 R^2 は化合物(2)と同様であり、又、 P^1 は化合物(3)と同様である。

本工程で使用するアミノ基保護剤は、工程(b)で使用するものと同様である。

- 5 保護剤の使用に際しては、一般に、塩基を併用するのが好ましく、塩基としては、工程(b)で使用するものと同じものが使用できる。上記保護剤及び塩基の使用量も、工程(b)と同様である。

- 反応は、通常、溶媒中で行われ、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、
10 メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

反応温度は、一般に反応系の凝固点〜約80℃で実施できるが、下限は通常-20℃、上限は通常50℃以下であるが、収率向上の観点から、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下、とりわけ0℃以下が好ましい。

- 20 反応は、試剤の混合終了後、通常10時間以内、好ましくは5時間以内、より好ましくは3時間以内に完了させることができる。

- 尚、化合物(1)において、式(1)における R^1 がカルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合においては、上記反応と同時にエステル加水分解を行ってもよく、又、上記反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、式(4)における R^2 が水素原子である化合物(4)に導いてもよい。

こうして生成する化合物(4)は、前記のような塩として取得してもよいし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、抽出、濃縮、溶媒置換等の操作を行って、遊離の化合物(4)を含有する有機溶媒の溶液として取得してもよい。

次に、工程（d）について説明する。

本工程では、前記の化合物（4）又はその塩を、塩基の存在下に分子内環化し、必要に応じエステル加水分解することにより、前記の化合物（3）又はその塩を調製する。

- 5 本反応は、基本的に、工程（a）と同様に実施することができ、反応に使用する塩基、反応溶媒、反応温度、反応時間等の諸条件は、基本的に、工程（a）と同様である。

尚、化合物（4）において、式（4）における R^2 がカルボキシ基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基である場合には、分子内
10 環化反応と同時にエステル加水分解を行ってもよく、又、分子内環化反応の後、別途、常法に従って、例えば、塩基性条件下、エステル加水分解することにより、化合物（3）に導いてもよい。

こうして生成する化合物（3）は、前記のような塩として取得してもよいし、あるいは、酢酸エチル、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒を用いて、
15 抽出、濃縮、溶媒置換等の操作を行って、遊離の化合物（3）を含有する有機溶媒の溶液として取得してもよい。

次に、工程（e）について説明する。

本工程では、まず、前記の化合物（3）又はその塩に、 R^3M で表される有機金属試薬（5）（化合物（5）とも称する）を反応させることにより式（6）で
20 表される光学活性アミノ酸誘導体（化合物（6）とも称する）又はその塩を製造する。

化合物（5）において、 R^3 は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置
25 換基を有してもよいアルケニル基、又は、炭素数2～30の置換基を有してもよいアルキニル基を表す。

炭素数1～30の置換基を有してもよいアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、2-（1,3-ジオキソラン-2-イル）エチル基、*tert*-ブトキシカルボニルメチル基、エトキシカル

ボニルメチル基、メトキシカルボニルメチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

炭素数 7 ~ 30 の置換基を有してもよいアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロ
5 ビル基等が挙げられる。

炭素数 6 ~ 30 の置換基を有してもよいアリール基としては、例えば、フェニル基、p-クロロフェニル基、p-フルオロフェニル基、p-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。

炭素数 2 ~ 30 の置換基を有してもよいアルケニル基としては、例えば、ビニ
10 ル基、アリル基、クロチル基、メタリル基、ベンジリデン基等が挙げられる。

炭素数 2 ~ 30 の置換基を有してもよいアルキニル基としては、例えば、エチ
ニル基、プロピニル基、3, 3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピ
ニル基、3, 3-ジメチル-3-アミノプロピニル基、3, 3-ジメチル-3-
(N, N-ジベンジル)アミノプロピニル基、3, 3-ジメチル-3-(N-ベ
15 ンジロキシカルボニル)アミノプロピニル基、3, 3-ジメチル-3-(N-
tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニル基等を挙げることができ
る。

化合物 (5) において、M は、化合物 (5) として求核反応性を有する様な金
属であれば特に限定されないが、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ
20 金属原子；マグネシウム等のアルカリ土類金属原子を含む原子団；亜鉛原子を含
む原子団等を挙げることができる。なかでも、アルカリ土類金属原子を含む原子
団、又はアルカリ金属原子が好ましい。アルカリ土類金属原子を含む原子団の場
合は、例えば、マグネシウム原子を含む原子団としては、MgCl、MgBr 等
も好ましい具体例に含まれ、又、亜鉛原子を含む原子団の場合は、ZnCl、Z
25 nBr 等も好ましい具体例に含まれる。

化合物 (5) の調製方法としては、化合物 (5) の種類によって、例えば、日
本化学会編新実験化学講座 12 巻有機金属化学に記載されている様な、通常知ら
れている種々の方法が利用でき、例えば、酸性プロトンが強塩基で引き抜くこと
により調製する方法、有機ハロゲン化物と金属原子との反応により調製する方法

等を用いることができる。

酸性プロトンが強塩基で引き抜く方法により調製できる化合物(5)の具体例としては、例えば、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルリチウム、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルマグネシウムクロライド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピニルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。

上記化合物は、化合物(3)又はその塩と反応させるに際して、予め、酸性プロトンを含む化合物と強塩基を反応させて調製してもよいし、又、反応系中で同様に調製して用いてもよい。

酸性プロトンを含む化合物としては、例えば、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジル)アミノプロピン、3,3-ジメチル-3-(N,N-ジベンジル)アミノプロピン、3,3-ジメチル-3-アミノプロピン、3,3-ジメチル-3-(N-ベンジロキシカルボニル)アミノプロピン、3,3-ジメチル-3-(N-tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノプロピン等が挙げられる。

この場合、強塩基としては、例えば、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミド、アルカリ金属水素化物、有機亜鉛等

が挙げられる。有機リチウムとしては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは、*n*-ブチルリチウムである。有機リチウムアミドとしては、例えば、ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。グリニヤール試薬としては、例えば、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、例えば、クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。アルカリ金属水素化物としては、例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等が挙げられる。上記強塩基のうち、特に、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドが好ましく用いられる。

又、有機ハロゲン化物と金属原子との反応により調製できる化合物(5)の具体例としては、例えば、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルマグネシウムクロライド、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルマグネシウムブロマイド、*n*-ブチルマグネシウムクロライド、ベンジルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、ベンジルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬、及び臭化亜鉛酢酸*tert*-ブチル等のレフォマツキー試薬等が挙げられる。

これらは、対応する有機ハロゲン化物と金属との反応により予め調製して使用してもよいし、反応系中で調製して使用してもよい。

有機ハロゲン化物としては、例えば、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルクロライド、2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチルブロマイド、*n*-ブチルクロライド、臭化酢酸*tert*-ブチル等が挙げられる。金属としては、例えば、マグネシウム、亜鉛、リチウム等が挙げられる。

本工程において、化合物(3)は、前記した塩(例えば、塩基との塩)として用いることもできるし、遊離状態(すなわち、化合物(3)そのもの)で用いることもできる。

化合物(3)の塩としては、例えば、化合物(3)の金属塩が好ましく、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等の金属塩を挙げることができる。アルカリ土類金属の場合、MgCl、MgBr等も好ましい具体例に含まれる。

- 5 化合物(3)が遊離状態である場合は、予め、塩基を用いて、化合物(3)と塩基との塩を調製し、それを化合物(5)で表される有機金属化合物と反応させるか、又は、反応系中において、塩基を用いて、化合物(3)と塩基との塩を調製しつつ、化合物(5)と反応させるか、或いは、別途塩基を用いることなく、化合物(5)を多めに用いることにより、反応系中で化合物(3)と塩基との塩
10 を調製しつつ、化合物(5)と反応させるのが好ましい。

- 塩基を用いる場合、塩基としては、特に制限されないが、例えば、水酸化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機リチウム；ジイソプロピルリチウムアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド等の有機リチウムアミド；*n*-ブチルマグネシウムクロライド、*n*-ブチルマグネシウムブロマイド、*tert*-ブチルマグネシウムクロライド、*tert*-ブチルマグネシウムブロマイド等のグリニヤール試薬；クロロマグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムヘキサメチルジシラジド等の有機マグネシウムアミド；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等が挙げられる。
15

上記塩基を用いる場合、塩基の使用量は、化合物(3)に対して、通常1当量以上であり、好ましくは1～5当量、更に好ましくは1～3当量である。

- 25 化合物(5)の使用量は、化合物(3)に対して、通常1当量以上であり、好ましくは1～10当量、更に好ましくは1～5当量である。塩基を用いず化合物(5)を多めに用いる場合は、化合物(5)の使用量は、化合物(3)に対して、好ましくは2～10当量、更に好ましくは2～5当量である。

本工程において、化合物(3)を上記金属塩として用いる場合は、化合物(5)

の使用量は、化合物（３）に対して、通常１当量以上であり、好ましくは１～１０当量、更に好ましくは１～５当量である。

化合物（３）又はその塩と化合物（５）との反応は、通常、有機溶媒中、好ましくは、非プロトン溶媒中で行われる。溶媒としては、化合物（５）の種類によっても異なるが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ブタン、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素；*N*，*N*－ジメチルホルムアミド、*N*－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の極性非プロトン溶媒等が挙げられる。

反応は、通常の有機金属の反応に用いられる種々の方法で行えるが、例えば、上記溶媒中、－７８℃～１５０℃、好ましくは－５０℃～１００℃で、上記化合物（３）又はその塩に対して、上記記載の当量数の化合物（５）を混合し、好ましくは０．０１～５０時間、更に好ましくは０．１～２０時間攪拌すること等によって行うことができる。一般に、化合物（５）を含有する溶媒中に、化合物（３）又はその塩を添加して反応を行う方法が好適である。

化合物（３）又はその塩と化合物（５）を反応させた後、必要に応じてアミノ基の脱保護を行うことによって、式（６）における P^2 が水素原子である化合物（６）又はその塩を得ることができる。従って、化合物（６）において、 P^2 は、 P^1 と同じであるか、又は、水素原子である。化合物（６）の R^3 は、化合物（５）における R^3 と同じである。なお、化合物（６）としては、 R^3 がアルケニル基の場合、（５）において M が結合していた炭素以外の部位で結合したものも含むものである。

反応後、必要に応じ、反応液をそのまま用いて、化合物（６）の脱保護を行って、式（６）における P^2 が水素原子である化合物（６）に変換することができるが、以下のような後処理を行って、式（６）における P^2 が２位及び／又は４位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物（６）又はその塩として単離することもできる。

例えば、水、鉱酸等を用いて反応液をクエンチした後、通常の抽出、濃縮、晶

析等の操作によって、式（６）における P^2 が２位及び／又は４位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物（６）又その塩を採取することができる。好適な方法として、例えば、水及び鉍酸を用いて反応液をクエンチした後、pHを上記化合物（６）の等電点に調整して、上記化合物（６）を遊離の状態として、酢酸エチル等の有機溶媒に抽出することができる。更に、この抽出液から、濃縮晶析法、冷却晶析法、或いは、ヘキサン、ヘプタン、メチルシクロヘキサン等の脂肪族炭化水素等の貧溶媒と混合することにより晶析する方法等を（必要に応じ、適宜組み合わせ）用いて、上記化合物（６）を遊離状態の結晶として採取してもよい。又、例えば、水で反応液をクエンチした後、塩基性条件下、水相に上記化合物（６）をその塩（好ましくは、リチウム塩）として抽出することができる。更に、この抽出液に、水と相溶しうる有機溶媒を混合して晶析することにより、上記の塩として採取してもよい。

さらに、より好適な方法としては、例えば、水で反応液をクエンチした後、塩基性条件下、水相に上記化合物（６）をその塩として抽出し、この抽出液、すなわち、上記化合物（６）の塩を含有する水溶液を、酸で中和晶析することにより、上記化合物（６）を遊離状態の結晶として採取する方法を挙げることができる。この場合、中和晶析に供する化合物（６）の塩は、アルカリ金属塩であるのが好ましく、より好ましくはリチウム塩である。酸としては無機酸が好適であり、好ましくはハロゲン化水素酸、より好ましくは塩化水素（塩酸を含む）である。化合物（６）のリチウム塩は、上記の酸を用いて中和することにより、有機溶媒及び水に可溶性の塩（例えば、塩化リチウム等のハロゲン化リチウム）と遊離状態の化合物（６）に変換されるので、水中、又は、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中、中和により生じた上記可溶性塩を溶解させるとともに、遊離の化合物（６）を結晶として、精製・単離することができる。収量の向上、及び／または、共存する有機不純物を除去する観点からは、水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中で晶析を行うのが好ましい。

前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、１，２－ジメトキシエタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレ

ングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*t*-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、或いは、メタノール、エタノール等の炭素数 1～4 の低級アルコールが好ましく用いられる。なかでも、不純物除去の観点から、炭素数 1～4 の低級アルコールが好ましく、なかでも、メタノール、エタノールが好ましく、特にメタノールが好ましい。

上記化合物 (6) 又はその塩は、析出量を増大するためには、共存する水量を少なくする、最終冷却温度を低温、好ましくは 20℃以下、より好ましくは 10℃以下に保つのが好ましい。

晶析に際しては、予め、不純物除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができる。

析出した結晶は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧 (真空) 下に、乾燥することができる。

尚、余剰の化合物 (5) は、式 (5) における M が水素原子である化合物に変換後、必要に応じ、抽出・洗浄・濃縮・脱水等の操作を経て、化合物 (5) の調製のために再利用することができる。

こうして得られた、式 (6) における P² が 2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基である化合物 (6) 又はその塩は、保護基 (すなわち、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基) を有したまま次工程に用いてもよいし、脱保護してもよい。脱保護の方法は、通常、2 位及び／又は 4 位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニル基の脱保護に用いられる方法であれば特に限定されないが、例えば、式 (7) で表されるチオール化合物 (チオール化合物 (7) とも称する) を用いて行うことができる。

チオール化合物 (7) において、R⁴ は、炭素数 1～30 の置換基を有してもよいアルキル基、炭素数 7～30 の置換基を有してもよいアラルキル基、又は、炭素数 6～30 の置換基を有してもよいアリール基で表される。炭素数 1～30 の置換基を有してもよいアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、ヘキシル基等が挙げられる。炭素数 7～30 の置換基を

有してもよいアラルキル基としては、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基等が挙げられる。炭素数6~30の置換基を有してもよいアリール基としてはフェニル基、4-トリル基、3-トリル基、2-トリル基、4-クロロフェニル基、2-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-ナフチル基等が挙げられる。上記チオール化合物としては、具体的には、エタンチオール、1-ブタンチオール、ヘキサンチオール、チオフェノール、4-トルエンチオール、3-トルエンチオール、2-トルエンチオール、4-クロロベンゼンチオール、2-クロロベンゼンチオール、メルカプト酢酸等が挙げられ、好ましくはチオフェノールである。

チオール化合物(7)を用いる脱保護反応には、通常、塩基が必要であり、塩基としては、特に限定されないが、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラブチルアンモニウム、水酸化アンモニウム等の水酸化アンモニウム塩類；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。好ましくは、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等を挙げることができる。

反応は、一般に、水中、有機溶媒中、又は、有機溶媒と水の混合溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、特に制限されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、テトラヒドロフラン、1, 2

ージメトキシエタン、1，4－ジオキサン、t e r t－ブチルメチルエーテル等のエーテル類、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、N，N－ジメチルホルムアミド、N－メチル－2－ピロリドン等の極性非プロトン溶媒等を挙げることができる。

5 反応は、通常、塩基を化合物（6）に対して、例えば、1～20等量、好ましくは1～5当量使用し、チオール化合物（7）を化合物（6）に対して、例えば、1～20等量、好ましくは1～5当量、より好ましくは1～3当量使用し、上記溶媒中、例えば、0℃から反応系の沸点までの範囲、好ましくは20℃以上、より好ましくは40℃以上で行うことができる。

10 尚、本発明者らは、好適な脱保護方法に関して、更に鋭意検討した結果、驚くべきことに、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド（特に好ましくは、アルカリ金属のアルコキシド）を用いれば、上記のチオール化合物（7）を用いずとも、脱保護できることを見いだした。この金属アルコキシドによる新規な脱保護反応は、悪臭等の面から大きな問題のあるチオール化合物の使用を回避すること
15 ができるので、作業環境の改善、廃棄物処理の負荷の軽減、高品質化等、工業的規模での生産において極めて大きな利点を提供する。

金属アルコキシドによる脱保護反応は、一般に、有機溶媒中で好適に実施できる。有機溶媒としては、チオール化合物による脱保護の場合と同様の有機溶媒を挙げることができるが、特に、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン
20 等のエーテル類或いは／及びメタノール、エタノール等のアルコール類の共存下に実施するのが好ましい。

又、上記の金属アルコキシドによる脱保護反応は、通常、上記金属アルコキシドを化合物（6）に対して、例えば、1～20等量、好ましくは1～5当量、より好ましくは1～3当量使用し、上記の好適な溶媒中、例えば、0℃から反応系
25 の沸点までの範囲、好ましくは20℃以上、より好ましくは40℃以上で行うことができる。

こうして生成する式（6）における P^2 が水素原子である化合物（6）又はその塩は、一般に水溶性が高く、又、有機溶媒で抽出するのが難しいことから、結晶として採取するのが特に難しい化合物である。この化合物は、イオン交換樹脂

を用いたカラムにより取得してもよいが、以下の方法によって、結晶として採取するのが好適である。

脱保護反応後、上記塩基又は金属アルコキシドは、例えば、塩化水素や塩酸等のハロゲン化水素酸を用いて中和することにより、有機溶媒及び水に可溶性の塩（例えば、塩化リチウム等のハロゲン化リチウム）に変換されるので、一般に、
5 水と相溶性のある有機溶媒と水の混合溶媒中で、すなわち、水を富溶媒とし、水と相溶性のある有機溶媒を貧溶媒として、中和により生じた上記可溶性塩を溶解させるとともに、上記の式（6）における P^2 が水素原子である化合物（6）を遊離の状態、又は、酸との塩として析出させることができる。この場合、上記化合物（6）の等電点付近において析出させるのが好ましい。
10

しかしながら、本発明者らがより好適な晶析法を鋭意検討した結果、上記の式（6）における P^2 が水素原子である化合物（6）を、例えば、リチウム塩等のアルカリ金属塩として水溶液中より析出させることが不純物の除去率を向上するために好ましく、更に、ハロゲン化アルカリ金属塩類（例えば塩化リチウム等のハロゲン化リチウム等）を用いて塩析することが高品質で収量良く取得するために特に好ましいことを見いだした。この場合、更に、必要に応じ、水と相溶しう
15 る有機溶媒を共存させて収量や品質を高めることもできる。

前記の水と相溶性のある有機溶媒としては、具体的には、例えば、1，2-ジメトキシエタン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トリエチレングリコールジメチルエーテル、ポリエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、アセトン等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。これらのなかでは、アセトン、
20 或いは、炭素数1～4の低級アルコールが好ましく、なかでもアセトンが好ましい。
25

上記の式（6）における P^2 が水素原子である化合物（6）又はその塩（好ましくは、酸との塩あるいは塩基との塩）は、水に対する溶解度が高いので、析出量を増大するためには、共存する水量を少なくする（化合物（6）に対する水量を、通常10倍重量以下、好ましくは7倍重量以下、より好ましくは5倍重量以

下にするのが好ましい)、上記の水と相溶性のある有機溶媒の水に対する容量比を高める(通常1以上、好ましくは2以上、より好ましくは5以上にするのが好ましい)、最終冷却温度を低温、好ましくは20℃以下、より好ましくは10℃以下に保つ、或いは、別途塩化リチウム等の塩析効果のある塩類を加えるのが好ましい。

晶析に際しては、予め、好ましくない不純物の除去や脱色を目的として、活性炭等の吸着剤処理や不溶物濾過を行うことができるし、又、上記の式(6)における P^2 が水素原子である化合物(6)又はその塩を含有する水溶液を、酸性或いは塩基性条件下、トルエン、酢酸エチル等の有機溶媒で洗浄することができる。

10 析出した結晶は、濾過、遠心分離等の一般的な固液分離操作を用いて分離し、必要に応じ、常圧或いは減圧(真空)下に、乾燥することができる。

尚、本工程において、化合物(5)として式(8)で表される金属アセチリド(金属アセチリド(8)とも称する)を用いた場合、生成する式(9)で表される光学活性アミノ酸誘導体は、医薬中間体として極めて有用な新規物質であることから、以下に詳細に説明する。

金属アセチリド(8)において、 P^3 、 P^4 は、独立して水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、若しくは、一緒になってアミノ基の保護基を表す。アミノ基の保護基としては、通常アミノ基の保護基に用いられる保護基であれば特に限定されず、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 2nd Ed.)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版(1991年)等に記載されている保護基等から選ぶことができる。

25 P^3 、 P^4 の具体例としては、例えば、 P^3 、 P^4 が共にベンジル基である場合、 P^3 、 P^4 が共に水素原子である場合、 P^3 が水素原子で P^4 がベンジル基、ベンジロキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、アセチル基、ベンゾイル基、クロロアセチル基、p-トルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基、4-ニトロベンゼンスルホニル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、エト

キシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルメチル基等のいずれかである場合、
或いは、 P^3 、 P^4 が一緒になってフタロイル基等である場合等を挙げることができる。
好ましくは、 P^3 が水素原子で、 P^4 がベンジル基又はベンジロキシカルボ
ニル基である場合、 P^3 、 P^4 が共にベンジル基である場合、或いは、 P^3 、 P^4

5 が共に水素原子である場合等を挙げることができる。

又、金属アセチリド(8)において、Mは、化合物(5)におけるMと同様であり、
、好ましくは、リチウム、マグネシウムである。

金属アセチリド(8)は、式(10)で表される3，3－ジメチルプロパルギル
ルアミン又はその保護体(化合物(10)とも称する)を、強塩基、例えば、有
10 機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミド
のうち少なくとも一つで処理することにより調製することができる。化合物(1
0)において、 P^3 、 P^4 は化合物(8)と同様である。

有機リチウムとしては、例えば、*n*－ブチルリチウム、*sec*－ブチルリチウ
ム、*tert*－ブチルリチウム等が挙げられ、好ましくは、*n*－ブチルリチウム
15 である。有機リチウムアミドとしては、例えば、ジイソプロピルリチウムアミド、
リチウムヘキサメチルジシラジド等が挙げられる。グリニヤール試薬としては、
例えば、*n*－ブチルマグネシウムクロライド、*n*－ブチルマグネシウムプロマイ
ド、*tert*－ブチルマグネシウムクロライド、*tert*－ブチルマグネシウム
プロマイド等が挙げられる。有機マグネシウムアミドとしては、例えば、クロロ
20 マグネシウムジイソプロピルアミド、クロロマグネシウムヘキサメチルジシラジ
ド、プロモマグネシウムジイソプロピルアミド、プロモマグネシウムヘキサメチ
ルジシラジド等が挙げられる。

化合物(9)において、 P^2 は、前記 P^1 又は水素原子を表す。

化合物(3)又はその塩と化合物(8)の反応に用いる溶媒、試剂量、反応方
25 法、後処理法等の諸条件は、化合物(3)又はその塩と化合物(5)の反応に関
する記載と同様である。上記方法で化合物(3)又は塩と化合物(8)を反応さ
せた後、必要に応じ脱保護することにより、式(9)における P^2 が水素原子で
ある化合物(9)又はその塩を得ることができる。脱保護の方法は、上記化合物
(6)又はその塩の場合と同様である。

次に、工程（f）について説明する。

本工程では、前記の化合物（4）又はその塩を化合物（5）と反応させた後、必要に応じてアミノ基の脱保護及び／又はエステル加水分解を行うことにより、化合物（6）又はその塩を製造する。

5 反応方法は、工程（e）と同様の方法を用いることができる。

すなわち、本工程において、化合物（4）は、前記の塩（例えば、塩基との塩）として用いることもできるし、遊離状態（すなわち、化合物（4）そのもの）で用いることもできる。

10 化合物（4）の塩としては、例えば、化合物（4）の金属塩が好ましい。例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム等のアルカリ土類金属塩等の金属塩を挙げることができる。アルカリ土類金属の場合、前記のように、MgCl、MgBr等も好ましい具体例に含まれる。

15 化合物（4）が遊離状態である場合は、予め、塩基を用いて、化合物（4）と塩基との塩を調製し、それを化合物（5）と反応させるか、又は、反応系中において、塩基を用いて、化合物（3）と塩基との塩を調製しつつ、化合物（5）と反応させるか、或いは、別途塩基を用いることなく、化合物（5）を多めに用いることにより、反応系中で化合物（4）と塩基との塩を調製しつつ、化合物（5）と反応させるのが好ましい。

20 但し、工程（e）とは異なり、化合物（4）のアミノ基（窒素原子）上の水素原子が、化合物（5）及び／又は塩基を消費するため、化合物（5）及び／又は塩基の化合物（4）に対する使用量は、工程（e）における化合物（3）に対する塩基及び／又は化合物（5）の使用量より1当量以上多く用いることが好ましい。

25 尚、本工程において、化合物（5）として金属アセチリド（8）を用いることにより、化合物（9）を得ることができる。その詳細は、化合物（3）の代わりに化合物（4）を用いること、及び、化合物（4）に対して化合物（5）や塩基の当量数を1当量以上多く用いること以外は、前記の化合物（3）と化合物（8）との反応と本質的に同様であるが、式（4）における R^2 が $-CO_2R^2$ で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働く

ことができる 1 価の有機基である場合においては、別途、常法に従って、例えば、塩基性又は酸性条件下、エステル加水分解することにより、化合物 (9) を得ることができる。

以上に記載した本発明の方法を用いれば、例えば、L-セリンから容易に得られる L-クロロアラニン又は L-クロロアラニンメチルエステルを出発原料に用いて、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な天然又は非天然の光学活性アミノ酸誘導体を効率的に製造することができる。又、光学活性 N-保護-アジリジン-2-カルボン酸や光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体も効率的に製造することができる。

10

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例にのみ限定されるものではない。

15 実施例 1 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

30 wt % 水酸化ナトリウム水溶液 32.4 g (243 mmol) 及び純水 268 mL の混合液を 90°C に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン 15.0 g (121 mmol) を 30 分かけて添加した。90°C で 10 分間攪拌した後、内温を約 25°C に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、9.21 g (106 mmol) を含んでいた (収率 87%)。

20

実施例 2 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

90°C に加温した 0.8095 N の水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に、(S)-3-クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、90°C で 30 分間攪拌した後、内温を約 25°C に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、599 mg (6.881 mmol) を含んでいた (収率 85%)。

25

実施例 3 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

90℃に加温した0.8095Nの水酸化ナトリウム水溶液14.3mLに、
(S)-3-クロロアラニン1.0g(8.095mmol)を添加し、90℃
で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-ア
ジリジン-2-カルボン酸として、578mg(6.638mmol)を含んで
5 いた(収率82%)。

実施例4：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

90℃に加温した0.8095Nの水酸化ナトリウム水溶液10mLに、(S)
-3-クロロアラニン1.0g(8.095mmol)を添加し、90℃で30
10 分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジ
ン-2-カルボン酸として、549mg(6.314mmol)を含んでいた(収
率78%)。

実施例5：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

15 70℃に加温した0.8095Nの水酸化ナトリウム水溶液20mLに、(S)
-3-クロロアラニン1.0g(8.095mmol)を添加し、70℃で30
分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジ
ン-2-カルボン酸として、571mg(6.557mmol)を含んでいた(収
率81%)。

20

実施例6：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

水酸化マグネシウム 472mg(8.095mmol)と純水20mLの混
合物を90℃に加温した後、(S)-3-クロロアラニン1.0g(8.095
mmol)を一括添加した。90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷
25 却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、296m
g(3.400mmol)を含んでいた(収率42%)。

実施例7：(S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

水酸化カルシウム0.600g(8.095mmol)と純水20mLの混合

物を 90℃に加熱した後、(S)-3-クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol)を一括添加した。90℃で30分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、336 mg (3.858 mmol)を含んでいた(収率47%)。

5

実施例 8 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

90℃に加熱した1.2143 Nの水酸化ナトリウム水溶液 20 mLに、(S)-3-クロロアラニンメチルエステル塩酸塩 1.408 g (8.095 mmol)を一括添加した。90℃で10分間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。

10 この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、268 mg (3.076 mmol)を含んでいた(収率38%)。

実施例 9 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

(S)-3-クロロアラニン 15.0 g (121 mmol)と純水 295 mL
15 を混合し、内温10℃に冷却した。トリエチルアミン 38.0 g (376 mmol)を、内温10℃で1時間30分かけて添加した。添加終了後、約10℃/hの昇温速度で内温50℃に加熱した。内温50℃下、(S)-3-クロロアラニンの残存率が1%以下となるまで(約3時間)反応を行った後、内温5℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、10.0
20 1 g (115 mmol)を含んでいた(収率95%)。

実施例 10 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水 30 mL 及びトリエチルアミン 4.90 g (48.4 mmol)の混合物
を50℃に加熱した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン 1.50 g (1
25 2.1 mmol)を30分かけて添加し、50℃で3時間攪拌した後、内温10℃に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、1.00 g (11.5 mmol)を含んでいた(収率95%)。

実施例 11 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水 7.5 mL 及び トリエチルアミン 4.90 g (48.4 mmol) の混合物を 50°C に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン 1.50 g (12.1 mmol) を一括添加し、50°C で 3 時間攪拌した後、内温 10°C に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、0.97 g (11.1 mmol) を含んでいた (収率 92%)。

実施例 12 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水 30 mL 及び ジイソプロピルアミン 2.45 g (24.2 mmol) の混合物を 50°C に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン 1.50 g (12.1 mmol) を一括添加し、50°C で 3 時間攪拌した後、内温 10°C に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、0.906 g (10.41 mmol) を含んでいた (収率 86%)。

実施例 13 : (S)-アジリジン-2-カルボン酸の製造

純水 30 mL 及び イソプロピルアミン 2.45 g (24.2 mmol) の混合物を 50°C に加温した。この溶液に、(S)-3-クロロアラニン 1.50 g (12.1 mmol) を一括添加し、50°C で 3 時間攪拌した後、内温 10°C に冷却した。この反応液は、(S)-アジリジン-2-カルボン酸として、1.001 g (11.50 mmol) を含んでいた (収率 95%)。

実施例 14 : (S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸の製造

(S)-3-クロロアラニン 200 mg (1.62 mmol) を水 4.0 mL に溶解し、水酸化リチウム 1 水和物 136 mg (3.24 mmol) を加えた後、徐々に 50°C に加温し、3 時間攪拌した。反応容器を氷冷し、内温 5°C でアセトン 6.4 mL、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド 431 mg (1.94 mmol) 及び水酸化リチウム 1 水和物 68 mg (1.62 mmol) を順次加えた。1 時間後、酢酸エチル 30 mL を加え、更に 6 N 塩酸を pH 2.0 となるように加えて分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル 50 mL で 2 回抽出し、

有機層を取得した。得られた有機層を混合し、水 50 mL、飽和食塩水 50 mL で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し (S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸を 265 mg 得た。収率 60%。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.80 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=4.4$, 7.3 Hz, 1H), 7.77-7.82 (m, 3H), 8.23-8.27 (m, 1H)。

10 実施例 15 : (S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

実施例 1 で得られた (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸 10.01 g (115 mmol) を含有する反応液を 2°C に冷却し、内温 2~5°C 下、アセトン 255 mL を添加した。この溶液を内温 -5°C~0°C に保ちつつ、2 - ニトロベンゼ
15 スルホニルクロリド 26.9 g (121 mmol) 及びアセトン 67 mL の混合溶液を、速やかに添加し、そのまま更に 2 時間反応を続けた。この反応液は、(S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸として、29.7 g (109 mmol) を含んでいた (収率 95%)。

この反応液に、内温 3°C で、濃塩酸 1.1 g を加えて pH 7.0 に調整した後、
20 内温 5°C 下、トルエン 270 mL で 4 回洗浄した。更に、内温 5°C 下、酢酸エチル 330 mL を加えて、濃塩酸 3.5 g を加えて pH 3.5 に調整した。内温 5°C 下、分液して有機層を取得し、更に、水層を、内温 5°C 下、酢酸エチル 270 mL で抽出した。有機層を混合し、内温 5°C 下、10% 食塩水 100 mL で 2 回洗浄した。得られた有機層を、(S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - ア
25 ジリジン - 2 - カルボン酸の濃度が 50 wt% となるまで減圧濃縮 (内温 30°C 以下) し、更に、THF 119 mL 及びトルエン 174 mL を加えて、(S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホニル - アジリジン - 2 - カルボン酸の濃度が 50 wt% となるまで減圧濃縮 (内温 30°C 以下) した。得られた濃縮液は、酢酸エチル含量 0.1 wt% 未満、水分 0.1 wt% 未満で、(S) - N - 2 - ニトロ

ベンゼンスルホニル－アジリジン－2－カルボン酸 28.3 g (104 mmol) を含んでいた (収率 90%)。

5 実施例 16 : (S)－N－2－ニトロベンゼンスルホニル－アジリジン－2－カルボン酸の製造

実施例 1 で得られた (S)－アジリジン－2－カルボン酸 9.21 g (106 mmol) を含有する反応液を 2℃ に冷却し、内温 2～5℃ 下、アセトン 150 mL を添加した。この溶液を内温 -6℃～-2℃ に保ちつつ、2－ニトロベンゼンスルホニルクロリド 26.9 g (121 mmol) 及びアセトン 50 mL の混合溶液を、1 時間かけて添加し、そのまま更に 2 時間反応を続けた。反応中は、30 wt % 水酸化ナトリウム水溶液を添加して、反応系中の pH を 10.0～10.5 に維持した。得られた反応液は、(S)－N－2－ニトロベンゼンスルホニル－アジリジン－2－カルボン酸として、26.9 g (99 mmol) を含んでいた (収率 93%)。

15

実施例 17 : (S)－2－(2－ニトロベンゼンスルホンアミド)－6－ジベンジルアミノ－6－メチル－4－ヘプチン酸の製造

N, N－ジベンジル－1, 1－ジメチルプロパルギルアミン 3.50 g (12.6 mmol) をテトラヒドロフラン (以下 THF と記す) 50 mL に溶解させ、-78℃ で n－ブチルリチウム／ヘキサン溶液 9.2 mL (1.54 M、14.0 mmol) を 5 分かけて滴下した。0℃ で 1 時間攪拌した後、実施例 14 になり合成した (S)－N－2－ニトロベンゼンスルホニル－アジリジン－2－カルボン酸 1.15 g (4.2 mmol) の THF 10 mL 溶液を 0℃ で加えた。その温度で 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。濃塩酸で pH 1.5 に調整した後、酢酸エチルで抽出を 3 回繰り返した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧留去して (S)－2－(2－ニトロベンゼンスルホンアミド)－6－ジベンジルアミノ－6－メチル－4－ヘプチン酸を 4.3 g 得た。HPLC 分析 (YMC Pro C18, KH₂PO₄, H₃PO₄ buffer (pH 2.5) / アセトニトリル =

4/6, 1.0 mL/min, 保持時間 5.8 min) により純度 24%, 収率 47%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (s, 6H)、2.86 (dd, $J=16.6, 4.8$ Hz, 1H)、2.92 (dd, $J=16.6, 4.8$ Hz, 1H)、3.79 (s, 4H)、3.85–3.90 (m, 1H)、4.25–4.35 (m, 1H)、7.05–7.30 (m, 10H)、7.60–7.72 (m, 2H)、7.80–7.85 (m, 1H)、8.05–8.15 (m, 1H)。

このものをトリメチルシリルジアゾメタンで処理し、メチルエステルとして HPLC 分析したところ、光学純度は 98% ee (ダイセル社製 chiralpak AS、ヘキサン/イソプロパノール 9/1、流速 1.5 mL/min、(R) 体の保持時間 9.6 min、(S) 体の保持時間 11.2 min) であった。

実施例 18: (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N, N-ジベンジル-1, 1-ジメチルプロパルギルアミン 10.1 g (38.2 mmol, 2.2 等量) を THF 40 mL に溶解させ、 -10°C で n-ブチルリチウム (ヘキサン溶液) 25.5 mL (1.5 M, 38.3 mmol, 2.2 等量) を 10 分かけて滴下し、さらに -10°C で 1 時間攪拌してアセチリド溶液を調製した。別の反応容器に (S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸 4.81 g (17.4 mmol) の THF 溶液 50 mL を入れ、 -10°C に冷却した上で、調整したアセチリド溶液を 10 分かけて滴下し、3 時間攪拌した後、1 N 塩酸 40 mL を加えて反応を停止させた。減圧下、THF を留去したのち、酢酸エチル 100 mL を加え 3 N 塩酸を加えて pH 2 に調整した後、有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル 100 mL で 2 回抽出し、有機層を取得した。得られた有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物を 16.76 g 得た。HPLC 分析 (YMC Pro

C18, KH_2PO_4 , H_3PO_4 buffer (pH 2.5) / アセトニトリル = 4/6, 1.0 mL/min, 保持時間 5.8 min) により純度 49%, 収率 88%。

5 実施例 19 : (S) - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の製造

N - ベンジル - 1, 1 - ジメチルプロパルギルアミン 89.7 g (517.7 mmol, 2.9 等量) を THF 266 mL に溶解させ、 -10°C で n - ブチルリチウム (ヘキサン溶液) 344 mL (1.5 M, 516 mmol, 2.9 等量) を 30 分かけて滴下した後、 -10°C で 1 時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。別の反応容器に実施例 14 にならい合成した (S) - N - 2 - ニトロベンゼンスルホンル - アジリジン - 2 - カルボン酸 48.5 g (178.2 mmol) の THF 1000 mL 溶液を入れ、 -10°C に冷却した上で、調製したアセチリド溶液を 30 分かけて滴下し、3 時間攪拌した後、3 N 塩酸 180 mL を加えて
15 反応を停止させた。有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル 250 mL で抽出し、有機層を取得した。有機層を混合し、減圧濃縮して (S) - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の粗生成物 63.8 g (^1H -NMR より純度 60%) を得た。収率 48.2%。

20 ^1H -NMR (400 MHz, $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$) δ 1.50 (s, 6H)、3.27、3.33 (dd, $J=5.8, 16.6$ Hz, 2H)、4.22 (dd, $J=12.2, 12.2$ Hz, 2H)、4.69 - 4.72 (m, 1H)、7.21 - 7.29 (m, 4H)、7.50 - 7.64 (m, 3H)、7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、8.47 (d, $J=5.37$ Hz, 1H)。

25

実施例 20 : (S) - 2 - (2 - ニトロベンゼンスルホンアミド) - 6 - ベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の製造

N - ベンジル - 1, 1 - ジメチルプロパルギルアミン 11.03 g (63.7 mmol, 3.0 等量) を含有するトルエン溶液 36.7 g を -5°C に冷却し、

THF 110 mLを加えた。この溶液に、内温 -5°C 下、15%のn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液27.2 g (63.7 mmol、3.0等量)を2.5時間かけて滴下した後、更に3時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。この溶液に、実施例15で得られた(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸を含有する濃縮液((S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸5.78 g (21.2 mmol)相当)を、内温 -5°C で、強攪拌下、3.5時間かけて滴下した後、更に5時間、引き続き強攪拌して反応させた。この反応液は、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として、
7.56 g (17.0 mmol)を含んでいた(収率80%)。

この反応液を、純水53 mL中に、内温 $2\sim 5^{\circ}\text{C}$ 下、1時間かけて滴下した。分液して、水層を取得し、水層をトルエン53 mLで4回洗浄した。洗浄後の水層に、メタノール33 mLを加え、内温 20°C に加温した。濃塩酸を、内温 $20\sim 30^{\circ}\text{C}$ 下、1時間かけて滴下してpH 7に調整した後、内温 3°C に冷却した。
析出している結晶をろ過し、純水13 mLとメタノール6 mLの混合液(5°C)で洗浄した。湿結晶を真空乾燥(フル真空、 40°C 以下)し、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸7.17 g (16.1 mmol)を得た(収率76%)。

実施例21：(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

無水THF (5 mL)に、アルゴン気流下、 0°C でジイソプロピルアミン(1.83 mL、10.50 mmol)及びn-ブチルリチウム(1.49 M ヘキサン溶液、6.9 mL、10.29 mmol)を、この順序で滴下し、 0°C で30分攪拌した。この溶液を -78°C に冷却した後、N-ベンジルオキシカルボニル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン(1.14 g、5.25 mmol)の無水THF (5 mL)溶液を、5分間かけて滴下した。反応溶液を -78°C で10分間、更に、 -10°C で10分間攪拌した後、(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホニル-アジリジン-2-カルボン酸(580 mg、2.10 mmol)の

無水THF (5 ml) 溶液を滴下した。-10°Cで2時間30分攪拌した後、反応溶液に水5 mlを加えて反応を停止させた。酢酸エチル50 mlを加え、激しく攪拌しながら、6N塩酸をpH 2.0になるまで加え、酸性成分を有機層に移行させた。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下濃縮し、得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲル C-200、60 g、ヘキサン-酢酸エチル 1:1) で精製したところ、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルオキシカルボニルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 683 mg (66%収率) が微褐色油状物として得られた。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (6H, s)、2.70 (2H, m)、4.28 (1H, br s)、5.08 (2H, s)、7.32 (5H, m)、7.79 (3H, m)、8.13 (1H, m)。

実施例22: (S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸塩酸塩の製造

実施例17で得た (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 4.3 g (純度24%、2.0 mmol) をアセトニトリル80 mLに溶解させ、次いで、炭酸カリウム1.4 g (10.1 mmol)、チオフェノール0.86 mL (8.4 mmol) を室温で順次加えた。40°Cで一晩反応させたのち、再度、炭酸カリウム0.7 g (5.1 mmol)、チオフェノール0.4 mL (4.0 mmol) を室温で順次加え、更に室温で一晩反応させた。溶媒を留去してから水を加え、濃塩酸でpH 1.5に調整した後、酢酸エチルで水層を3回洗浄した。水層を濃縮し、メタノールを加え不溶物を濾別し、得られた濾液を濃縮することにより (S)-2-アミノ-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸塩酸塩を1.54 g得た。

実施例23: (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例19で得られた (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-

6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸粗生成物 63.8 g (純度 60%、78.7 mmol) をメタノール 1000 mL 及び THF 100 mL に溶解させ、次いで炭酸カリウム 49.2 g (356.0 mmol)、チオフェノール 60.0 mL (534 mmol) を室温で順次加えた。40℃で24時間反応させたのち、メタノールを減圧下留去し、酢酸エチル 200 mL 及び水 200 mL を加えて混合した後、分液した。水層を更に酢酸エチル 200 mL で3回洗浄した。水層を濃塩酸で pH 6 に調整した後、酢酸エチル 200 mL で3回洗浄した。水層を3分の1に濃縮し、析出してくる無機塩をろ過、メタノールで洗浄した。ろ液と水層を合わせ、再度減圧濃縮した後、アセトンを加えて生じた結晶をろ過して集め、17.5 g の (S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸を得た。収率 78.3%。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 D_2O) δ 1.57 (s、6H)、2.82、2.93 (dd、 $J=5.3$ 、17.6 Hz、2H)、3.80 (t、 $J=5.3$ Hz、1H)、4.12 (s、2H)、7.05–7.47 (m、5H)。

実施例 24：(S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例 20 で得られた (S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 7.17 g (16.1 mmol) を、純水 254 mL 及び水酸化リチウム 1 水和物 2.70 g (64.6 mmol) に加え、次いでチオフェノール 2.68 g (24.2 mmol) を加えて、70℃に加温し、2時間反応させた。反応液を、室温まで冷却し、トルエン 44 mL で3回洗浄した。得られた水層に、内温 3℃下、酢酸エチル 44 mL、次いで、メタノール 22 mL を加えて、内温 5～10℃下、濃塩酸で pH 2 に調整した。有機層を分液して除去し、残った水層を酢酸エチル 44 mL で3回洗浄した。得られた水層に、4N 水酸化リチウム水溶液をゆっくり添加して、pH 10.5 に調整した後、(S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の濃度が 21 wt% となるまで減圧濃縮 (内温 40℃以下) した。次いで、内温 30℃下、アセトン 114 mL を徐々に添加した後、内温 0℃に冷却し

た。析出している結晶をろ過し、アセトン 20 mL で洗浄した後、得られた湿結晶を真空乾燥（フル真空、40℃以下）して（S）-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸リチウム塩 3.95 g（15.2 mmol）を得た（収率 94%）。

5

実施例 25：（S）-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

実施例 20 で得られた（S）-2-（2-ニトロベンゼンスルホンアミド）-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 7.19 g（16.1 mmol）を、純水 25.4 mL 及び水酸化リチウム 1 水和物 2.70 g（64.6 mmol）に加え、次いでチオフェノール 3.57 g（32.2 mmol）を加えて、50℃に加温し、3 時間反応させた。反応液を、10℃以下に冷却し、メタノール 19 mL を加えて、内温 5～10℃下、濃塩酸で pH 7 に調整した。酢酸エチル 46 mL を添加し、濃塩酸で pH 3.2 に調整した。有機層を分液して除去し、残った水層を酢酸エチル 46 mL で 3 回洗浄した。得られた水層に、塩化リチウム 8.1 g を内温 50℃以下に維持しつつゆっくり添加し生じた不溶物を濾過により除去した。ろ液を強撹拌しながら内温を約 50℃に保ちながら 4 N 水酸化リチウム水溶液をゆっくり添加して、pH 9.0 に調整した後、内温 20℃に冷却し 1 時間撹拌した。析出している結晶をろ過し、アセトン 17 mL で洗浄した後、得られた湿結晶を真空乾燥（フル真空、40℃以下）して（S）-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸 リチウム塩 3.99 g（15.0 mmol）を得た（収率 93%）。

実施例 26：（S）-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

N-ベンジル-1,1-ジメチルプロパルギルアミン 1.83 g（10.6 mmol、3.0 等量）を含有するトルエン溶液 6.1 g を -5℃に冷却し、THF 18 mL を加えた。この溶液に、内温 -5℃下、15%のn-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 4.5 g（10.6 mmol、3.0 等量）を 2.5 時間かけて

滴下した後、更に3時間攪拌して、アセチリド溶液を調製した。この溶液に、実施例15で得られた(S)-N-2-ニトロベンゼンスルホンル-アジリジン-2-カルボン酸を含有する濃縮液((S)-N-2-ニトロベンゼンスルホンル-アジリジン-2-カルボン酸0.96g(3.53mmol)相当)を、内温
5 -5℃で、強攪拌下、3.5時間かけて滴下した後、更に5時間、引き続き強攪拌して反応させた。この反応液は、(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として、1.26g(2.8mmol)を含んでいた(収率80%)。

この反応液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28wt%ナトリウムメトキシド)を1.62g(8.4mmol、3当量)添加し、60℃で23時間攪拌して反応させた。この溶液は(S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸として0.61g(2.3mmol)含んでいた。(収率83%)
10

15 実施例27：(S)-2-アミノ-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の製造

(S)-2-(2-ニトロベンゼンスルホンアミド)-6-ベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸(471.1mg)の乾燥ジメトキシエタン(7m
1)溶液に、アルゴン雰囲気下、室温にて、28%ナトリウムメトキシド/メタ
20 ノール溶液(0.75ml; 3.50モル当量)を添加し、室温で43時間攪拌し、原料の消失を確認した。反応混合物に、室温下、硫酸(0.18g)を添加し、10分攪拌した後、濃縮乾固させて泡状物(0.78g)を得た。酢酸エチル(20ml)、エタノール(4ml)を添加し、ドライヤーで加熱後、不溶物を濾別、酢酸エチル(3ml)で洗浄した。濾別固体はメタノール(9ml)で
25 洗い、可溶分を集めた。また、酢酸エチル/エタノール濾液は濃縮し、酢酸エチル(10ml)、水(3ml)を添加して分液した。有機層を水(2ml)で再抽出し、得られた水層と上記メタノール可溶分を合わせて濃縮乾固し、泡状物(0.54g)を得た。このものは、以下に示すように、(S)-2-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-6-(N-ベンジルアミノ)-6-メチル

ー４－ヘプチン酸メチルに変換して、光学純度を分析した。上記泡状物（０．５
４ｇ）のメタノール（１３ｍｌ）溶液に、氷冷下、塩化チオニル（０．６ｍｌ）
をゆっくり滴下し、混合物を氷冷～室温で一夜攪拌した。塩化チオニル（０．６
５ ｍｌ）、メタノール（３ｍｌ）を氷冷下に追加し、混合物を氷冷～室温で１．５
時間、５０℃の加温下に５時間、さらに攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、濃
縮物に酢酸エチル（１０ｍｌ）、冷飽和重曹水（５ｍｌ）を加えて分液し、水層
を酢酸エチル（１２ｍｌ）で再抽出した。得られた抽出層を約５ｍｌに濃縮し、
二炭酸ジ－*t e r t*－ブチル（０．３ｇ）を含有する酢酸エチル（３ｍｌ）溶液
を添加し、室温で１．５時間攪拌した。反応液にクエン酸（０．７５ｇ）、冷水
１０ （１５ｍｌ）を加えて分液し、有機層を冷水（８ｍｌ）で再抽出した。有機層に
目的物がなお残留したので、クエン酸（０．４２ｇ）を含む冷水（１０ｍｌ）で
さらに再抽出した。得られた水層に炭酸ナトリウム（１．４５ｇ）を加え、酢酸
エチル（２５ｍｌ、２２ｍｌ）で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、濃
縮、真空乾燥して、（*S*）－２－〔*N*－（*t e r t*－ブトキシカルボニル）アミ
１５ ノ〕－６－（*N*－ベンジルアミノ）－６－メチル－４－ヘプチン酸メチル（２７
０ｍｇ；通算収率６８％）を得た。光学活性カラム（キラルセルＯＤ－*H*；ダイ
セル社製）を用いた高速液体クロマトグラフィーによる分析の結果、９６％*e e*
であった。

¹*H*－*NMR*（４００MHz、*CDC*l₃） δ １．３７（*s*、６*H*）、１．４５
２０ （*s*、９*H*）、２．６８～２．８６（*m*、２*H*）、３．７６（*s*、３*H*）、３．
８２（*s*、２*H*）、４．４８（*m*、１*H*）、５．３２（*b r d*、１*H*）、７．
２１～７．４０（*m*、５*H*）。

参考例１：（*S*）－アジリジン－２－カルボン酸の製造

２５ （*S*）－３－クロロアラニン１．０２ｇ（８．２５６mmol）と純水２．９
４ｍｌを混合し、２５℃で７．１５*N*の水酸化ナトリウム水溶液２．４５１ｇを
３０分かけて滴下し、２５℃で２４時間攪拌した。この反応液は（*S*）－アジリ
ジン－２－カルボン酸として、２０６ｍｇ（２．３６mmol）を含んでいた（収
率２９％）。

参考例 2 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

(S) - 3 - クロロアラニン 1.00 g (8.094 mmol) と純水 4.20 mL を混合し、25℃で6.306 Nの水酸化カリウム水溶液 2.60 g を 15 5 分かけて滴下した。60℃に昇温し4時間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、91.6 mg (1.05 mmol) を含んでいた (収率 13%)。

参考例 3 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

10 50℃に加温した0.8095 Nの水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、50℃で1時間攪拌した後、内温を約25℃に冷却した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、373 mg (4.290 mmol) を含んでいた (収率 53%)。

15

参考例 4 : (S) - アジリジン - 2 - カルボン酸の製造

25℃に調整した0.8095 Nの水酸化ナトリウム水溶液 20 mL に、(S) - 3 - クロロアラニン 1.0 g (8.095 mmol) を添加し、25℃で24時間攪拌した。この反応液は、(S) - アジリジン - 2 - カルボン酸として、3 20 31 mg (3.800 mmol) を含んでいた (収率 47%)。

参考例 5 : (S) - 2 - (p - トルエンスルホンアミド) - 6 - ジベンジルアミノ - 6 - メチル - 4 - ヘプチン酸の製造

N, N - ジベンジル - 1, 1 - ジメチルプロパルギルアミン 1.32 g (5.20 mmol、10 等量) を THF 20 mL に溶解させ、-78℃でn - ブチルリチウム / ヘキサン溶液 4.0 mL (1.5 M、6.0 mmol、12 等量) を 5 分かけて滴下した。0℃で1時間攪拌した後、(S) - N - p - トルエンスルホンル - アジリジン - 2 - カルボン酸 121.0 mg (0.50 mmol) の THF 2 mL 溶液を 0℃に加えた。その温度で2時間攪拌後、飽和塩化アンモニウ

ム水溶液を加えて反応を停止させた。濃塩酸でpH 2に調整した後、有機層と水層を分液し、有機層を取得した。水層を酢酸エチル100 mLで2回抽出し、有機層を取得した。得られた有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、溶媒を減圧下留去し(S)-2-(p-トルエンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸の粗生成物を得た。得られた粗生成物を¹H-NMRにより分析し、積分値((S)-2-(p-トルエンスルホンアミド)-6-ジベンジルアミノ-6-メチル-4-ヘプチン酸のプロパルギル位のプロトン(2.8-2.9 ppm))から純度を求め、これに基づき収率を計算すると収率14%であった。

10

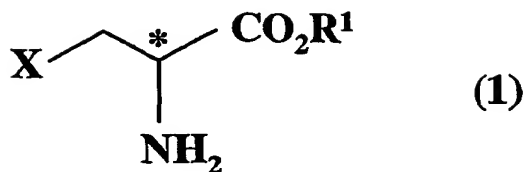
産業上の利用可能性

光学活性3-ハロアラニン誘導体、特に光学活性3-クロロアラニンを原料に用いて、医薬、農薬の中間体や生理活性物質等として有用な天然又は非天然の光学活性アミノ酸誘導体を効率よく製造することができる。又、光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸や光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体も効率的に製造することができる。

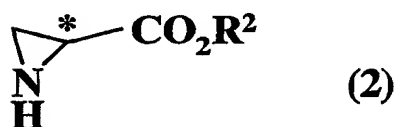
15

請 求 の 範 囲

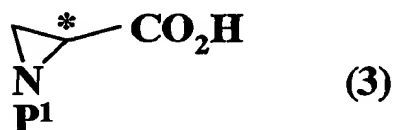
1. 下記式 (1)



(式中、Xは、ハロゲン原子を表す。R¹は、水素原子、又は、 $-\text{CO}_2\text{R}^1$ で表される構造に含まれることによって、カルボキシル基のエステル型保護基として働くことができる1価の有機基を表す。*は、不整炭素の位置を表す。) で表される光学活性 3-ハロアラニン誘導体又はその塩を、塩基存在下、分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式 (2)



(式中、*は、前記と同じ。R²は、前記R¹と同義である。) で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、2位の立体配置を保ったまま製造し、更にアミノ基の保護を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、下記式 (3)

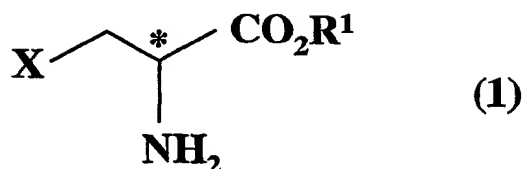


(式中、*は、前記と同じ。P¹は、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホン基を表す。) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

2. 式 (3) において、P¹が2-ニトロベンゼンスルホン基又は4-ニトロベンゼンスルホン基である請求の範囲第1項記載の製造法。

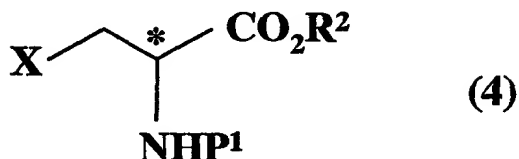
3. 式 (1) において、Xが塩素原子である請求の範囲第1項又は第2項記載の製造法。

4. 下記式 (1)



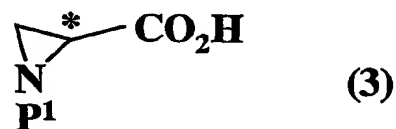
(式中、X、R¹、及び*は前記と同じ。) で表される光学活性 3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解すること

5 により、下記式 (4)



(式中、X及び*は、前記と同じ。R²は、前記R¹と同義である。P¹は、前記式 (3) のP¹と同じ。)

で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体又はその塩を製造し、更にこれを塩基存在下、分子内環化させ、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、下記式 (3)

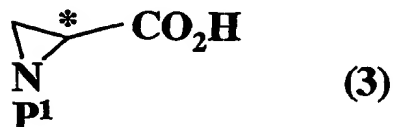


(式中、P¹及び*は、前記と同じ。) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

15 5. 式 (1) において、Xが塩素原子である請求の範囲第4項記載の製造法。

6. 式 (4) において、P¹が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求の範囲第4項又は第5項記載の製造法。

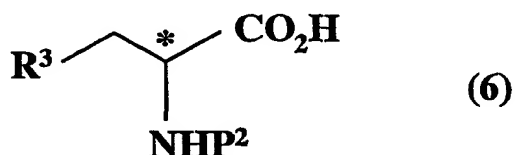
7. 請求の範囲第1項乃至第6項いずれかに記載の方法で製造した下記式 (3)



20 (式中、P¹及び*は前記と同じ) で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を、下記式 (5)



- (式中、 R^3 は、炭素数1～30の置換基を有してもよい環状若しくは非環状のアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基、炭素数2～30の置換基を有してもよいアルケニル基、又は炭素数2～30の置換基を有してもよいアルキニル基を表す。Mは、アルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子を含む原子団、又は、亜鉛原子を含む原子団を表す。) で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする、下記式(6)



- 10 (式中、 R^3 及び*は前記と同じ。 P^2 は前記 P^1 又は水素原子を表す。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

8. 式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $ZnCl$ 又は $ZnBr$ である請求の範囲第7項記載の製造法。

9. 下記式(7)



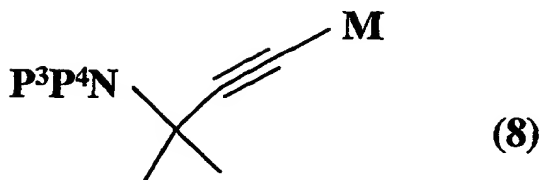
- (式中、 R^4 は、炭素数1～30の置換基を有してもよいアルキル基、炭素数7～30の置換基を有してもよいアラルキル基、又は炭素数6～30の置換基を有してもよいアリール基を表す。) で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第7項又は8項記載の製造法。

10. 式(7)で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求の範囲第9項記載の製造法。

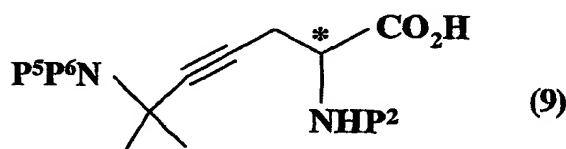
11. 金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第7項又は第8項記載の製造法。

12. 金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求の範囲第11項記載の製造法。

13. 式(5)で表される有機金属試薬が、下記式(8)



(式中、Mは前記に同じ。P³及びP⁴は、独立して、水素原子又はアミノ基の保護基を表すか、もしくは一緒になってアミノ基の保護基を表す。)で表される金属アセチリドであり、式(6)で表される化合物として、下記式(9)



(式中、P⁵及びP⁶は、独立して、それぞれ、前記P³及びP⁴と同義である。P²は、前記式(6)のP²と同じ。*は、不整炭素の位置を表す。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩を製造する請求の範囲第7項～12項いずれかに記載の製造法。

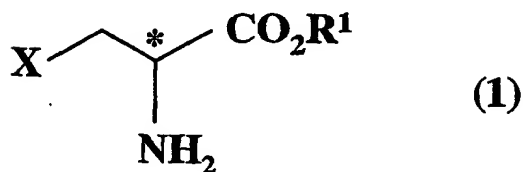
14. 式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)



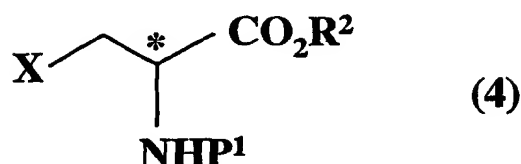
(式中、P³及びP⁴は、前記と同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドの少なくとも一つで処理することにより調製する請求の範囲第13項記載の製造法。

15. 式(8)及び式(10)のP³が水素原子、P⁴がベンジル基である請求の範囲第13項又は14項記載の製造法。

16. 下記式(1)



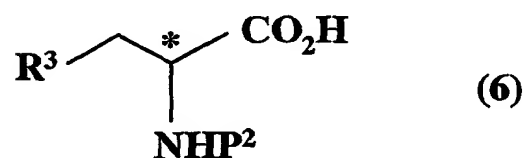
(式中、X、R¹、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩のアミノ基を保護し、必要に応じエステル加水分解することにより、下記式(4)



5 (式中、X、R²、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体またはその塩を製造し、更に、下記式(5)



(式中、R³は前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護及び／又はエステル加水分解することの特徴とする、下記式(6)



10

(式中、R³及びP²は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

17. 式(1)において、Xが塩素原子である請求の範囲第16項記載の製造法。

18. 式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、MgCl、MgBr、ZnCl

15 nCl又はZnBrのいずれかである請求の範囲第16項又は第17項記載の製造法。

19. 下記式(7)



(式中、R⁴は前記と同じ。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、

20 式(6)で表される化合物において、P²が水素原子である化合物を得る請求の範囲第16乃至第18項いずれかに記載の製造法。

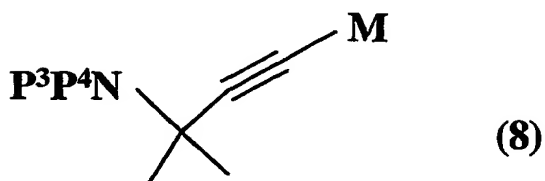
20. 式(7)で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求の範囲第19項記載の製造法。

21. 金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物にお
25 いて、P²が水素原子である化合物を得る請求の範囲第16乃至第18項いずれ

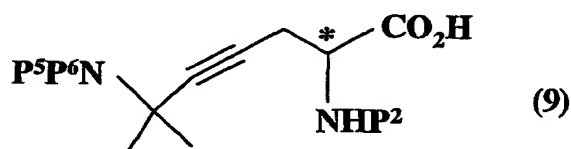
かに記載の製造法。

22. 金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求の範囲第21項記載の製造法。

23. 式(5)で表される有機金属試薬が、下記式(8)



(式中、M、P³、及びP⁴は前記と同じ。)で表される金属アセチリドであり、式(6)で表される化合物として下記式(9)



10 (式中、P²、P⁵、P⁶、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩を得る請求の範囲第16項乃至第22項いずれかに記載の製造法。

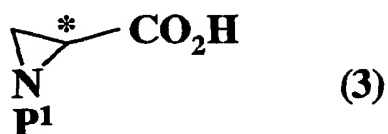
24. 式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)



15 (式中、P³及びP⁴は、前記と同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニャール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理することにより調製する請求の範囲第23項記載の製造法。

25. 式(8)のP³が水素原子、P⁴がベンジル基である請求の範囲第23又は第24項記載の製造法。

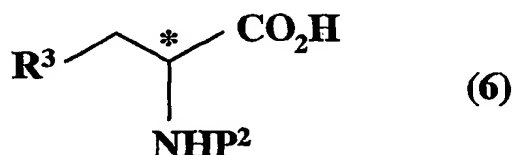
20 26. 下記式(3)



(式中、 P^1 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩を、下記式(5)



- 5 (式中、 R^3 及びMは前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護を行うことを特徴とする、下記式(6)



(式中、 R^3 、 P^2 、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

- 10 27. 式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、 $MgCl$ 、 $MgBr$ 、 $ZnCl$ 又は $ZnBr$ である請求の範囲第26項記載の製造法。

28. 下記式(7)



(式中、 R^4 は前記と同じ。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、

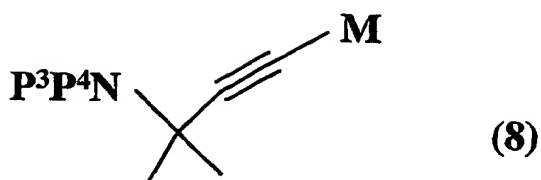
- 15 式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第26項又は第27項記載の製造法。

29. 式(7)で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求の範囲第28項記載の製造法。

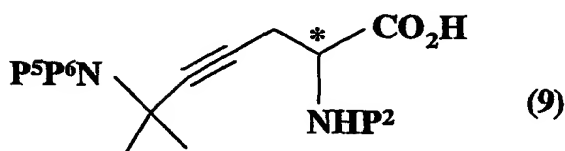
- 20 30. 金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第26項又は第27項記載の製造法。

31. 金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求の範囲第30記載の製造法。

32. 式(5)で表される有機金属試薬が、下記式(8)



(式中、M、P³、及びP⁴は前記と同じ。) で表される金属アセチリドであり、式(6)で表される化合物として、下記式(9)



- 5 (式中、P²、P⁵、P⁶、及び*は前記と同じ。) で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩を製造する請求の範囲第26項乃至第31項のいずれかに記載の製造法。

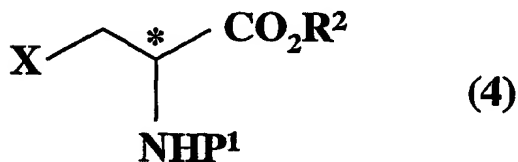
33. 式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)



- 10 (式中、P³及びP⁴は、前記と同じ。) で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドの少なくとも一つで処理することにより調製する請求の範囲第32記載の製造法。

34. 式(8)のP³が水素原子、P⁴がベンジル基である請求の範囲第32項又は第33項記載の製造法。

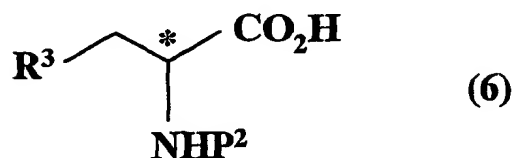
35. 下記式(4)



(式中、X、R²、P¹、及び*は前記と同じ。) で表される光学活性N-保護-3-ハロアラニン誘導体またはその塩を、下記式(5)

20 R³M (5)

(式中、 R^3 及びMは前記と同じ。)で表される有機金属試薬で処理し、必要に応じて脱保護及び／又はエステル加水分解することを特徴とする、下記式(6)



(式中、 R^3 及び P^2 は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体又はその塩の製造法。

36. 式(4)において、Xが塩素原子である請求の範囲第35項記載の製造法。

37. 式(5)において、Mがリチウム、ナトリウム、MgCl、MgBr、ZnCl又はZnBrのいずれかである請求の範囲第35項又は第36項記載の製造法。

10 38. 下記式(7)



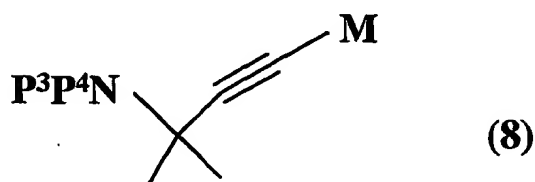
(式中、 R^4 は前記と同じ。)で表されるチオール化合物を用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第35項乃至第37項いずれかに記載の製造法。

15 39. 式(7)で表されるチオール化合物がチオフェノールである請求の範囲第
38項記載の製造法。

40. 金属アルコキシドを用いて脱保護を行い、式(6)で表される化合物において、 P^2 が水素原子である化合物を得る請求の範囲第35乃至第37項いずれかに記載の製造法。

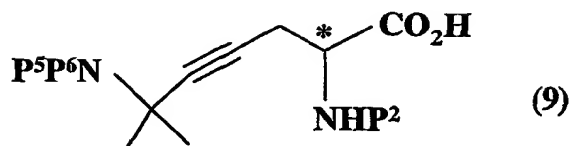
20 41. 金属アルコキシドが、アルカリ金属のアルコキシドである請求の範囲第4
0項記載の製造法。

42. 式(5)で表される有機金属試薬が、下記式(8)



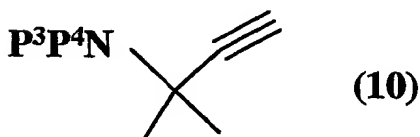
(式中、M、P³、及びP⁴は前記と同じ。)で表される金属アセチリドであり、

式(6)で表される化合物として下記式(9)



(式中、 P^2 、 P^5 、 P^6 、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体またはその塩を得る請求の範囲第35項乃至第41項いずれかに記載の製造法。

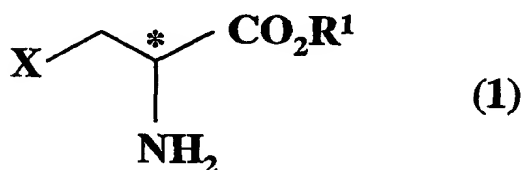
43. 式(8)で表される金属アセチリドを、下記式(10)



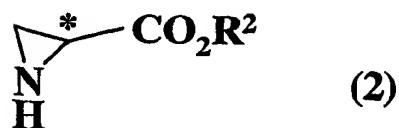
(式中、 P^3 及び P^4 は、前記と同じ。)で表される3,3-ジメチルプロパルギルアミン又はその保護体を、有機リチウム、有機リチウムアミド、グリニヤール試薬、有機マグネシウムアミドのうち少なくとも一つで処理することにより調製する請求の範囲第42項記載の製造法。

44. 式(8)の P^3 が水素原子、 P^4 がベンジル基である請求の範囲第42項又は第43項記載の製造法。

45. 下記式(1)



(式中、X、 R^1 、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、下記式(2)



(式中、 R^2 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物を用い、水存在下、70℃以上の温度で分

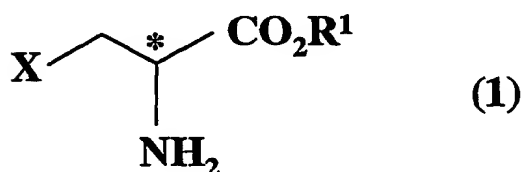
子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法。

46. 塩基がアルカリ金属水酸化物である請求の範囲第45項記載の製造法。

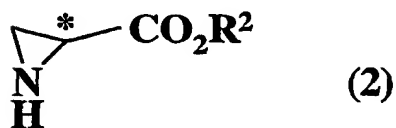
47. 水及び塩基を含有する混合物中に、光学活性3-ハロアラニン誘導体又は

5 その塩を添加する請求の範囲第45項又は第46項記載の製造法。

48. 下記式(1)



(式中、X、R¹、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性3-ハロアラニン誘導体又はその塩を用いて、塩基存在下、下記式(2)

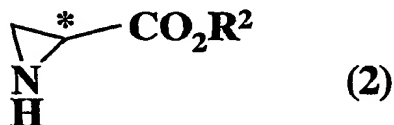


10

(式中、R²及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を製造する方法において、塩基としてアミンを用いて分子内環化反応を行い、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩の製造法。

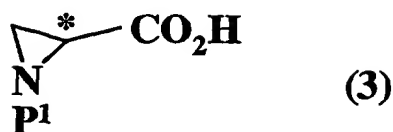
15 49. アミンが脂肪族アミンである請求の範囲第48項記載の製造法。

50. 請求の範囲第45乃至第49項いずれかに記載の方法で製造した下記式(2)



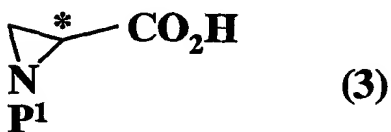
20

(式中、R²及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アジリジン-2-カルボン酸誘導体又はその塩を、塩基存在下、2位及び/又は4位がニトロ基に置換されたベンゼンスルホニルクロリドで処理し、必要に応じエステル加水分解することを特徴とする、下記式(3)



(式中、 P^1 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造法。

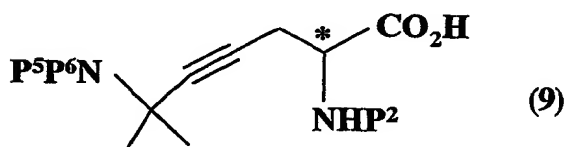
5 1. 下記式(3)



(式中、 P^1 及び*は前記と同じ。)で表される光学活性N-保護-アジリジン-2-カルボン酸又はその塩。

5 2. P^1 が、2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求の範囲第5 1項記載の化合物。

10 5 3. 下記式(9)



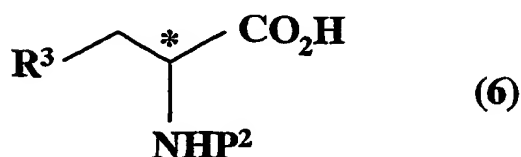
(式中、 P^2 、 P^5 、 P^6 、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体はその塩。

15 5 4. P^2 が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である請求の範囲第5 3項記載の化合物。

5 5. P^2 が水素原子である請求の範囲第5 3項記載の化合物。

5 6. P^5 が水素原子、 P^6 がベンジル基である請求の範囲第5 3項乃至第5 5項記載の化合物。

20 5 7. P^2 が2-ニトロベンゼンスルホニル基又は4-ニトロベンゼンスルホニル基である下記式(6)



(式中 R^3 は前記に同じ) で表される N-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩を含む水溶液を酸で中和晶析することにより遊離状態の化合物 (6) を得ることを特徴とする式 (6) で表される化合物の晶析方法。

5 58. N-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩がアルカリ金属塩である請求の範囲第 57 項記載の晶析方法。

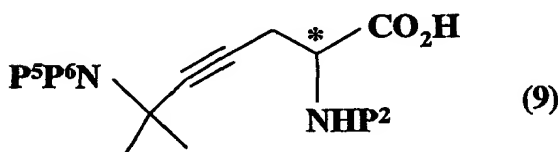
59. アルカリ金属塩がリチウム塩である請求の範囲第 58 項記載の晶析方法。

60. 酸がハロゲン化水素酸である請求の範囲第 57 乃至第 59 項記載の晶析方法。

61. ハロゲン化水素酸が塩化水素である請求の範囲第 60 項記載の晶析方法。

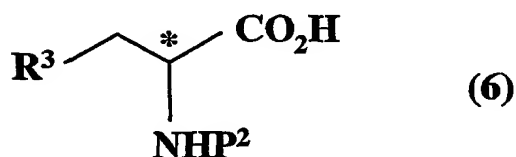
10 62. 水と相溶性のある有機溶媒を共存させておこなう請求の範囲第 57 乃至第 61 項記載の晶析方法。

63. 式 (6) で表される化合物が、下記式 (9)



15 (式中、 P^2 は 2-ニトロベンゼンスルホニル基又は 4-ニトロベンゼンスルホニル基、 P^5 、 P^6 、及び $*$ は前記と同じ。) で表される N-保護光学活性アミノ酸誘導体の塩である請求の範囲第 57 項乃至第 62 項記載の晶析方法。

64. P^2 が水素原子である下記式 (6)



20 (式中 R^3 は前記に同じ) で表される光学活性アミノ酸誘導体のアルカリ金属塩を含む溶液を、ハロゲン化アルカリ金属塩類を用いて塩析させることにより化合物 (6) のアルカリ金属塩を得ることを特徴とする式 (6) で表される化合物の晶析方法。

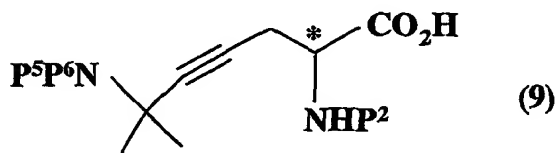
65. 光学活性アミノ酸誘導体のアルカリ金属塩がリチウム塩である請求の範囲第 64 項記載の晶析方法。

25 66. ハロゲン化アルカリ金属塩が塩化リチウムである請求の範囲第 64 項又は

第 6 5 項記載の晶析方法。

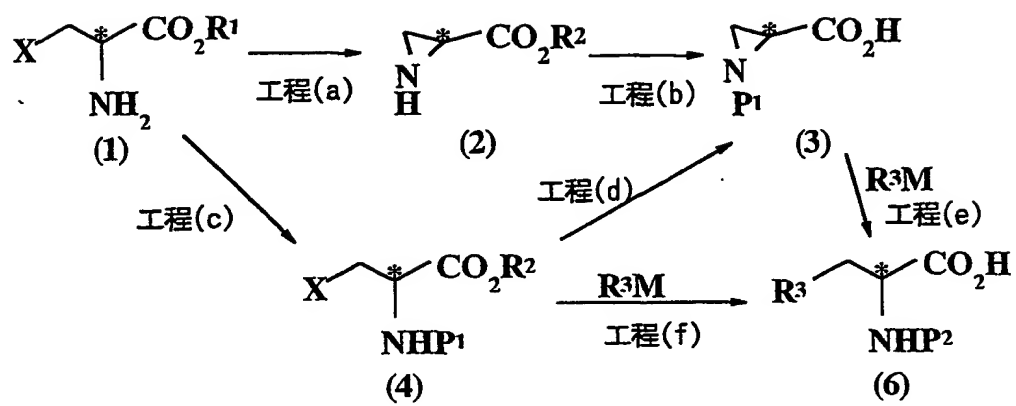
6 7 . 水と相溶性のある有機溶媒を共存させておこなう請求の範囲第 6 4 項乃至第 6 6 項記載の晶析方法。

6 8 . 式 (6) で表される化合物が、下記式 (9)



(式中、 P^2 は水素原子、 P^5 、 P^6 、及び*は前記と同じ。)で表される光学活性アミノ酸誘導体の塩である請求の範囲第 6 4 項乃至第 6 7 項記載の晶析方法。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D203/08, C07D203/04, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D203/08, C07D203/04, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 35-5474, B (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 19 May, 1960 (19.05.60) (Family: none)	57-62
X	JP, 35-8315, B (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 July, 1960 (01.07.60) (Family: none)	57-62
A	WO, 82/4043, A1 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.), 25 November, 1982 (25.11.82), & JP, 57-188548, A & JP, 58-8049, A & AU, 8283960, A & US, 4484003, A	1-56, 63-68
A	JP, 57-146751, A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.), 10 September, 1987 (10.09.87) (Family: none)	1-56, 63-68
A	GB, 847205, A (HOFFMANN-LA ROCHE, F., & C O., AKT. -GES.), 07 September, 1960 (07.09.60), & US, 3072636, A & DE, 1126879, A	1-56, 63-68
A	JP, 45-17420, A (Toa Gosei Chem. Ind. Co., Ltd.), 16 June, 1970 (16.06.70) (Family: none)	64-68
A	JP, 50-49227, A (Ajinomoto Co., Inc.),	64-68



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 May, 2001 (07.05.01)Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	01 May, 1975 (01.05.75) (Family: none)	
A	JP, 7-138281, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 30 May, 1995 (30.05.95) (Family: none)	64-68
A	Can.J.Chem., (1998), 76(6), p.738-50	51, 52
A	J.Phys.Org.Chem., (1996), 9(6)p.341-7	51, 52
A	JP, 11-171860, A (Sumitomo Chemical Company, Limited), 29 June, 1999 (29.06.99) (Family: none)	1-68

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01132

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See extra sheet.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

The invention of claim 51 relates to compounds of formula (3); and the inventions of claims 1-15, 26-34, 50 and 52 relate to processes for preparing compounds of formula (3), processes for preparing related compounds by using compounds of formula (3) as the starting substance, and so on. Thus, the inventions have a common technical feature of relating to compounds of formula (3).

However, the inventions of claims 16-25 and 35-44 relate to processes for preparing compounds of formula (6); the inventions of claims 45-47 relate to processes for preparing compounds of formula (2); the inventions of claims 48-49 relate to processes for preparing compounds of formula (2) which have another technical feature; the inventions of claims 53-56 relate to compounds of formula (9); and the inventions of claims 57-68 relate to processes for crystallizing compounds of formula (6). Thus, the inventions have technical features different from that of the inventions relating to compounds of formula (3), and are different from each other in technical features.

Therefore, this international application includes six inventions, i.e., a group of inventions of claims 1-15, 26-34, and 50-52, a group of inventions of claims 16-25 and 35-44, a group of inventions of claims 45-47, a group of inventions of claims 48-49, a group of inventions of claims 53-56, and a group of inventions of claims 57-68, and does not comply with the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D203/08, 203/24, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D203/08, 203/24, C07C227/04, 227/10, 229/26, 311/19, C07B53/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 35-5474, B (大日本製薬株式会社), 19. 5月. 1960 (19. 05. 60) (ファミリーなし)	57-62
X	JP, 35-8315, B (大日本製薬株式会社), 1. 7月. 1 960 (01. 07. 60) (ファミリーなし)	57-62
A	WO, 82/4043, A1 (MITSUI TOATSU CHEMICALS, INC.), 25. 11月. 1982 (25. 11. 82) & JP, 57-188548, A&JP, 58-8049, A& AU, 8283960, A&US, 4484003, A	1-56, 63-68

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 05. 01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 57-146751, A (三井東圧化学株式会社), 10. 9月. 1982 (10. 09. 82) (ファミリーなし).	1-56, 63-68
A	GB, 847205, A (HOFFMANN-LA ROCHE, F., & CO., AKT. - GES.), 7. 9月. 1960 (07. 09. 60) & US, 3072636, A & DE, 1126879, A	1-56, 63-68
A	J P, 45-17420, A (東亜合成化学工業株式会社), 1 6. 6月. 1970 (16. 06. 70) (ファミリーなし).	64-68
A	J P, 50-49227, A (味の素株式会社), 1. 5月. 19 75 (01. 05. 75) (ファミリーなし)	64-68
A	J P, 7-138281, A (武田薬品工業株式会社), 30. 5 月. 1995 (30. 05. 95) (ファミリーなし)	64-68
A	Can. J. Chem., (1998), 76(6), p. 738-50	51, 52
A	J. Phys. Org. Chem., (1996), 9(6)p. 341-7	51, 52
A	J P, 11-171860, A (住友化学工業株式会社), 29. 6月. 1999 (29. 06. 99) (ファミリーなし)	1-68

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

別紙参照

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第II欄の続き

請求の範囲51に記載された発明は式(3)の化合物に関するものであり、請求の範囲1-15、26-34、50、52に記載された発明は、式(3)の化合物の製造方法、式(3)を出発物質とする関連する化合物の製造方法等、いずれも式(3)の化合物に関連する発明である点で、共通する技術的特徴を有する。

しかしながら、請求の範囲16-25、35-44に記載された発明は、式(6)の化合物の製造方法に関するもの、請求の範囲45-47に記載された発明は、式(2)の化合物の製造方法、請求の範囲48-49は、式(2)の別の技術的特徴を有する製造方法、請求の範囲53-56は式(9)の化合物、請求の範囲57-68は式(6)の化合物の晶析方法に関するものであり、これらは上記式(3)の化合物に関する発明とは異なる技術的特徴を有するものであり、また、互いに技術的特徴が異なるものである。

したがって、この出願は請求の範囲1-15、26-34、50-52と同16-25、35-44と同45-47と同48-49と同53-56と同57-68の6つの発明を包含するものであり、単一性を有しない。